

MOLEKULÁRNÍ ZÁKLADY VÝVOJE LÉČIV

2018

MGR. ANNA HUDCOVÁ
ÚSTAV CHEMICKÝCH LÉČIV
VFU BRNO



CHEMOGENOMIKA
A
TEORIE PRIVILEGOVANÝCH
STRUKTUR

CHEMOGENOMIKA



=

systematická identifikace
malých molekul,
které interagují s produkty genomu
a
ovlivňují jejich biologickou funkci

CHEMOGENOMIKA



=

objevení a popis
všech možných léčiv
pro
všechny možné cíle léčiv

Několik definic



- **GENOMIKA**
 - Studium struktury, funkce, evoluce, mapování a úprav genomů
 - Genom = kompletní sada DNA organismu, zahrnuje všechny jeho geny
 - ✦ Projekt lidského genomu(1990-2003): identifikace 20-25000 genů
- **Genetika**
 - Studium jednotlivých genů a jejich role v dědičnosti
- **PROTEOMIKA**
 - Studium proteinů
 - Proteom = kompletní sada proteinů daného organismu

Více definic



- **Chemická genomika / CHEMOGENOMIKA**
 - Systematické studium malých molekul, které interagují s cílovými proteiny kódovanými genomem
 - Pojem „chemogenomika“ je používán specificky ve vývoji léčiv
- **Chemická genetika**
 - Studium látek, které ovlivňují specifické fenotypy
 - Analogie se studiem mutací
- **Chemická biologie**
 - Studium biologických systémů pomocí chemických sloučenin

Chemogenomická terminologie



- 1996
- Společnost Glaco Wellcome
- Systematický vývoj léčiv založený na analýze genových rodin cílových struktur
 - Enzymy
 - ✦ Kinázy
 - ✦ Proteázy
 - GPCRs (receptory spřažené s G-proteiny)
 - Receptory jádra
 - Iontové kanály
 - Transportní proteiny

Tradiční přístup k výzkumu



- Založený na terapeutických oblastech
- Geneticky nesouvisející struktury jsou zkoumány dohromady
- Př. pro léčbu neurodegenerativních onemocnění
 - Acetylcholin a jeho deriváty
 - Antagonisté muskarinových a nikotinových receptorů
 - Ir/reverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy
 - Inhibitory agregace β -amyloidů
 - ...

Chemogenomický přístup



- Analýza nezávisí na biologické funkci
- Členové stejné proteinové rodiny mohou sdílet důležité charakteristiky
- Stejně ligandy se mohou vázat na stejnou cílovou strukturu → poznatky z předchozích výzkumů je možné vztáhnout na nové projekty

Klasifikace proteinů



- Běžný fylogenetický přístup

CELÁ STRUKTURA

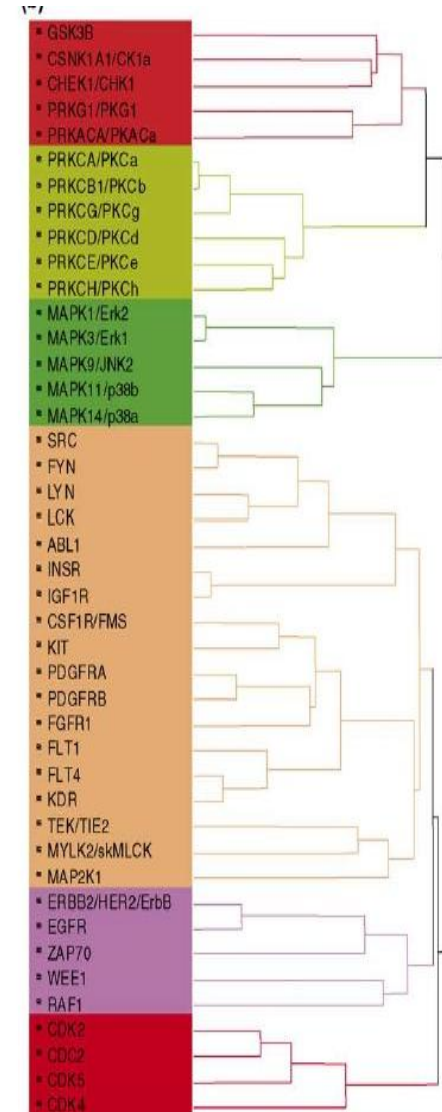
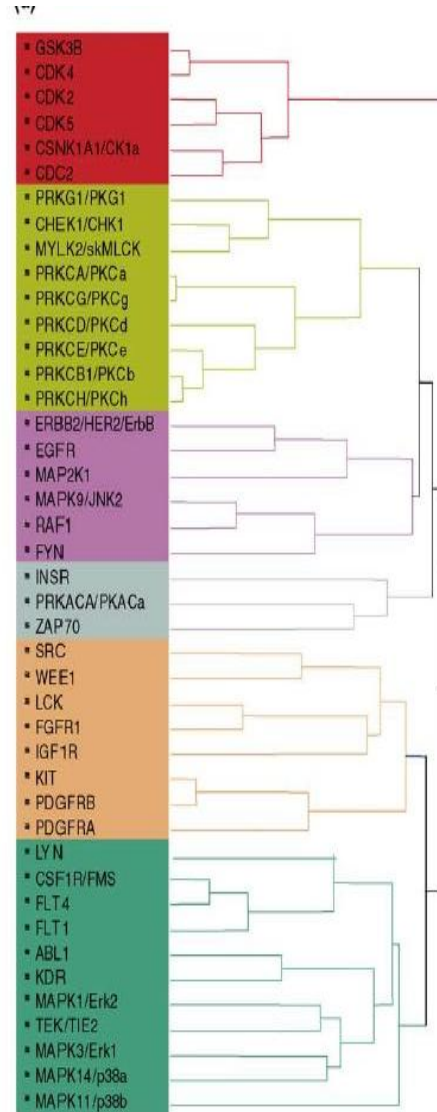
- Chemogenomika

VAZEBNÁ MÍSTA MALÝCH MOLEKUL



Rozdělení proteinkináz:

- dle vazebnosti malých molekul (vztah struktura-aktivita)
- fylogenetické rozdělení



Příklad



1. Identifikace cílových struktur spojených s kardiovaskulárními onemocněními (literární rešerše)
2. Organizace struktur do rodin proteinů
3. Co vše se o těchto proteinech ví?
 1. sekvence, terc. struktura
 2. Humánní léčiva – které z těchto struktur najdeme u člověka?
4. Využít se dají pouze proteiny se známou strukturou

Příklad

5. Data z chemických knihoven – ligandy, které účinkují na minimálně jednu strukturu
6. Charakterizace a rozdělení těchto ligandů (aktivita, chemická struktura)
7. Syntéza, testování

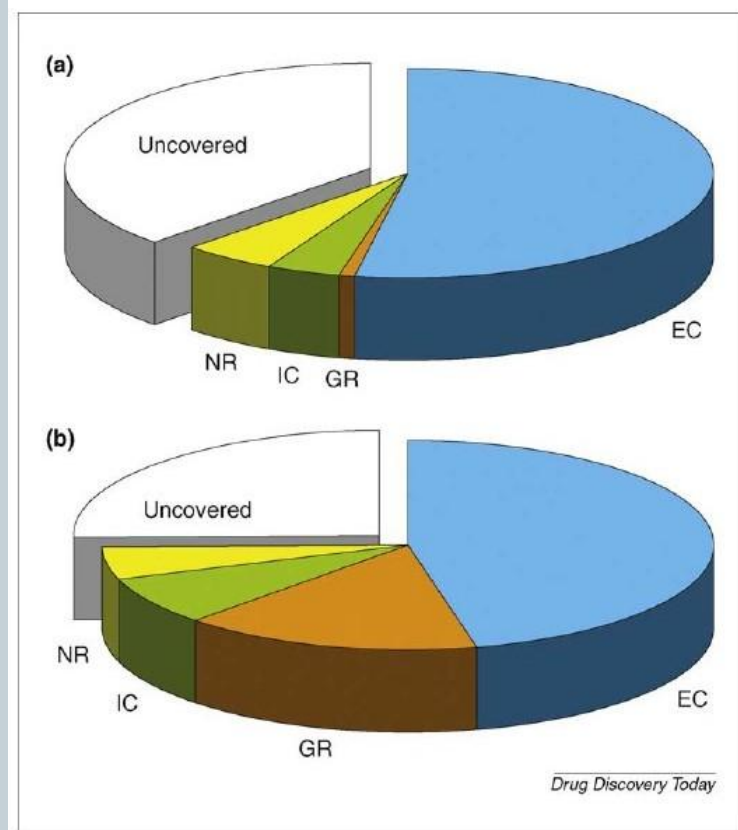
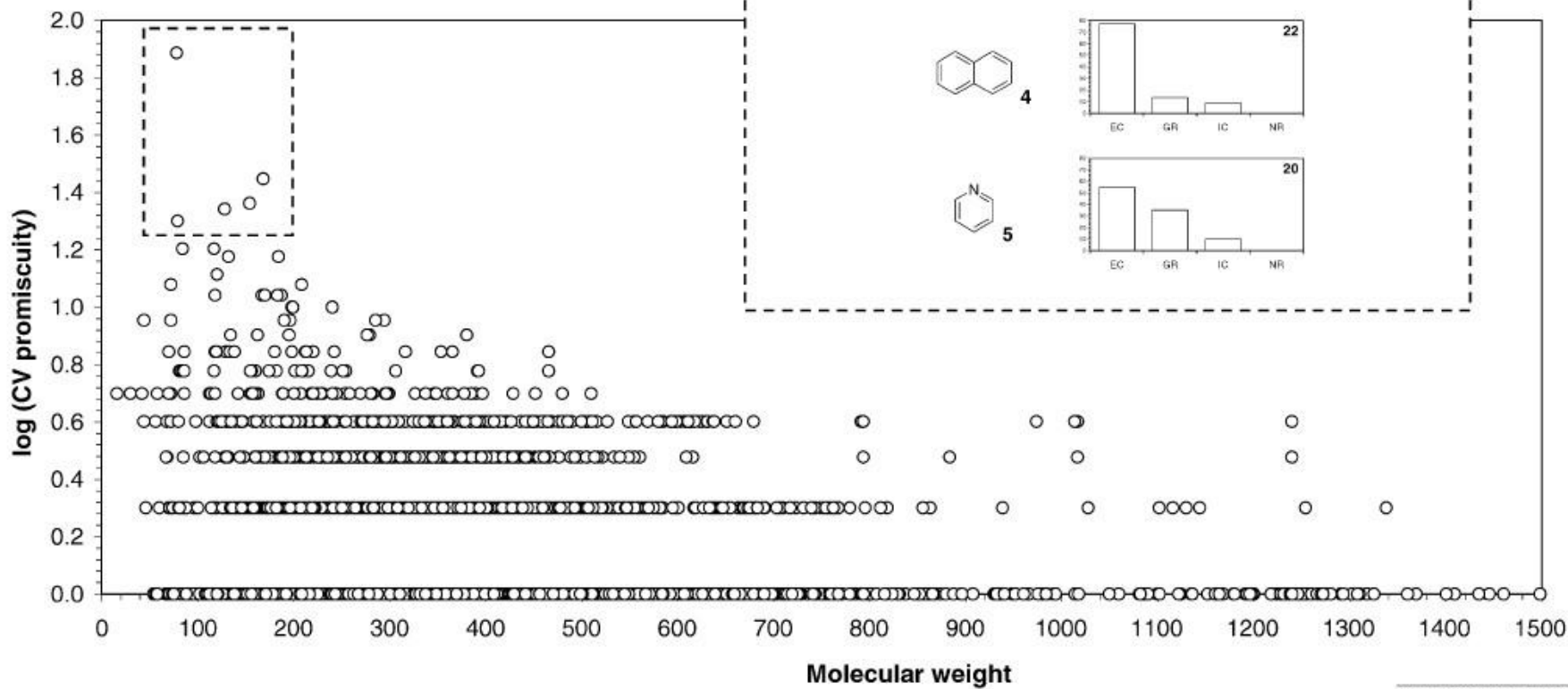


FIGURE 2

Structural and chemical coverage in cardiovascular target space. (a) Distribution of targets for which at least one representative structure exists in the Protein Data Bank and (b) distribution of targets for which at least one bioactive ligand is present in the annotated chemical libraries considered. EC: enzymes; GR: GPCRs; IC: ion channels; NR: nuclear receptors.



PRIVILEGOVANÉ STRUKTURY



Privilegovaná struktura
je jedinečná molekula
schopná vytvářet ligandy
pro různé receptory.

Evans a kol., 1988

Proč jsou tak zajímavé?



- **Nové cíle léčiv**
- **Farmaceutický trh**
- **Modelování potenciálních „malých molekul“**
 - Molekuly o malé molekulové hmotnosti (<500 Da)
 - Teoreticky je možných malých molekul $10E200$
 - Z nich vlastnosti léčiv má $10E60$

Charakteristika privilegované struktury



- Má výrazné procentuální zastoupení v celkové hmotnosti molekuly
- Tvoří centrální část molekuly

Plusy

- Fyzikálně chemické vlastnosti pro „promiskuitní“ vazby
- Menší molekuly mají vyšší schopnost vázat se na různé receptory
- Jednodušší povrch struktury (elektrostatická a stérická kompatibilita ligand-receptor)

Další charakteristiky



Cyklické struktury jsou ideální pro vývoj léčiv

- Molekulární rigidita (potřebná nižší entropická energie pro vytvoření vazby)
- Lepší biologická dostupnost
- Bicyklické a tricyklické molekuly mají ideální velikost pro tvorbu syntetických knihoven

Další charakteristiky

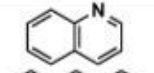

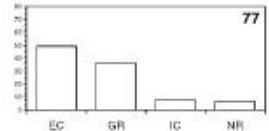
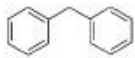
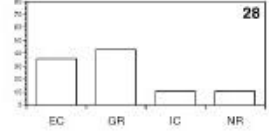
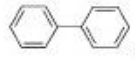
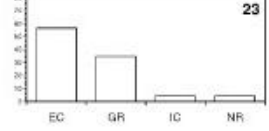

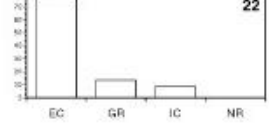

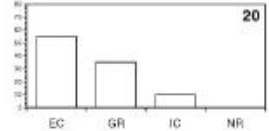
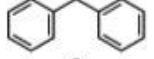
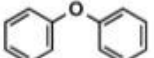
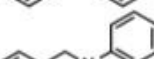
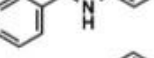
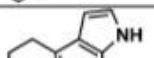



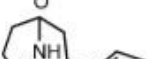


„Promiskuitní“ ligandy se

- silně
- specificky
- reverzibilně
- ale neselektivně

váží na členy různých makromolekulárních rodin

Table 1: Top-ranking scaffolds according to their promiscuity expressed as Shannon entropy H (1 a–5 a), and according to maximal information content I (1 b–5 b). N = number of potent ($pActivity > 6$) compounds containing the respective atom scaffold and no other ring system.

ID	Scaffold	N	Welsch list ^[8]	False positives (Rishton) ^[3]	CV target family profile													Protein	Undefined target
					EC	GR	IC	NR	EC	GR	IC	NR	EC	GR	IC	NR	EC		
1a		285	yes	7%	<div style="border: 1px dashed black; padding: 10px;"> <p>Scaffold CV target family profile</p> <p>1  </p> <p>2  </p> <p>3  </p> <p>4  </p> <p>5  </p> </div>													0%	
2a		545		23%														0%	
3a		1184	yes	5%														0%	
4a		245		1%														0%	
5a		828	yes	17%														0%	
1b		280	yes	0%	0%														
2b		282	yes	3%	0%														
3b		103		0%	0	3.32	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%		
4b		190		0%	0%	0	3.32	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
5b		870		2%	0%	0	3.32	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%		

Limity?

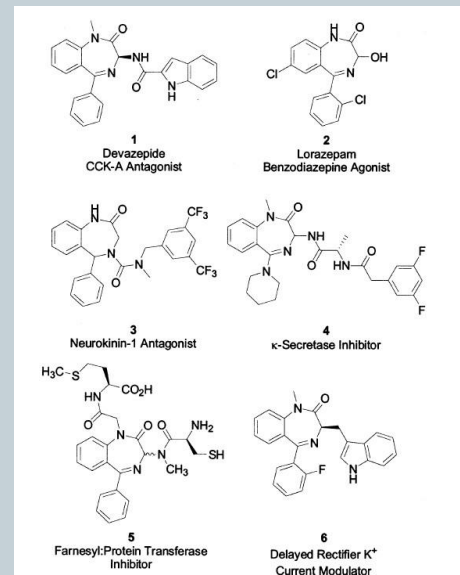


- Mají takové struktury limitující využití v souvislosti s jejich „promiskuitou“?
- Např. struktura bifenyly byla popsána jako privilegovaná (sub)struktura – najdeme ji v 4,3 % všech známých léčiv.
- Vysvětlením pravděpodobně je, že i když mají privilegované (sub)struktury schopnost nespecificky se vázat na řadu receptorů, připojené SUBSTITUENTY jsou pak zodpovědné za receptorovou specifitu, zatímco (sub)struktura zajišťuje vazebnost.

1. Knihovny založené na jedné molekule



- Screening jedné molekuly (a jejích derivátů) na několika různých cílových strukturách (receptorech)
- Příklad: základní fragment = 1,4-benzodiazepin-2-on
 - Malá knihovna 192 molekul => cholecystokinin A receptor => několik aktivních sloučenin => větší knihovna 1680 sloučenin
 - Cílové struktury
 - ✦ Cholecystokinin
 - ✦ Gastrin
 - ✦ Centrální benzodiazepinové receptory
 - ✦ Neurokinin-1 antagonisté
 - ✦ Inhibitory K-sekretáz
 - ✦ Inhibitory farnesyl:protein transferázy
 - ✦ Modulátor K⁺ kanálů



2. DOS a pDOS



- **Diversity Oriented Synthesis**
- Nové látky (potenciální léčiva) s vysokým stupněm molekulární diversity
- Výsledné DOS-odvozené knihovny obsahují komplexní a různorodé struktury s vysokým počtem stereogenních center
- **Privileged-substructure-based Diversity Oriented Synthesis**

3. HTS



- **High-Throughput Screening**
- Automatizované systémy hodnocení
- Umožňují rychlé stanovení účinnosti rozsáhlých sérií látek na celých souborech receptorů s využitím extrémně malých množství látky
- Využívá se u **KOMBINATORIÁLNÍ CHEMIE**
 - Principem je mnohanásobné provedení reakce s různými substráty na polymerní matrici, která umožňuje syntézu až několika tisíc látek současně

4. CtD

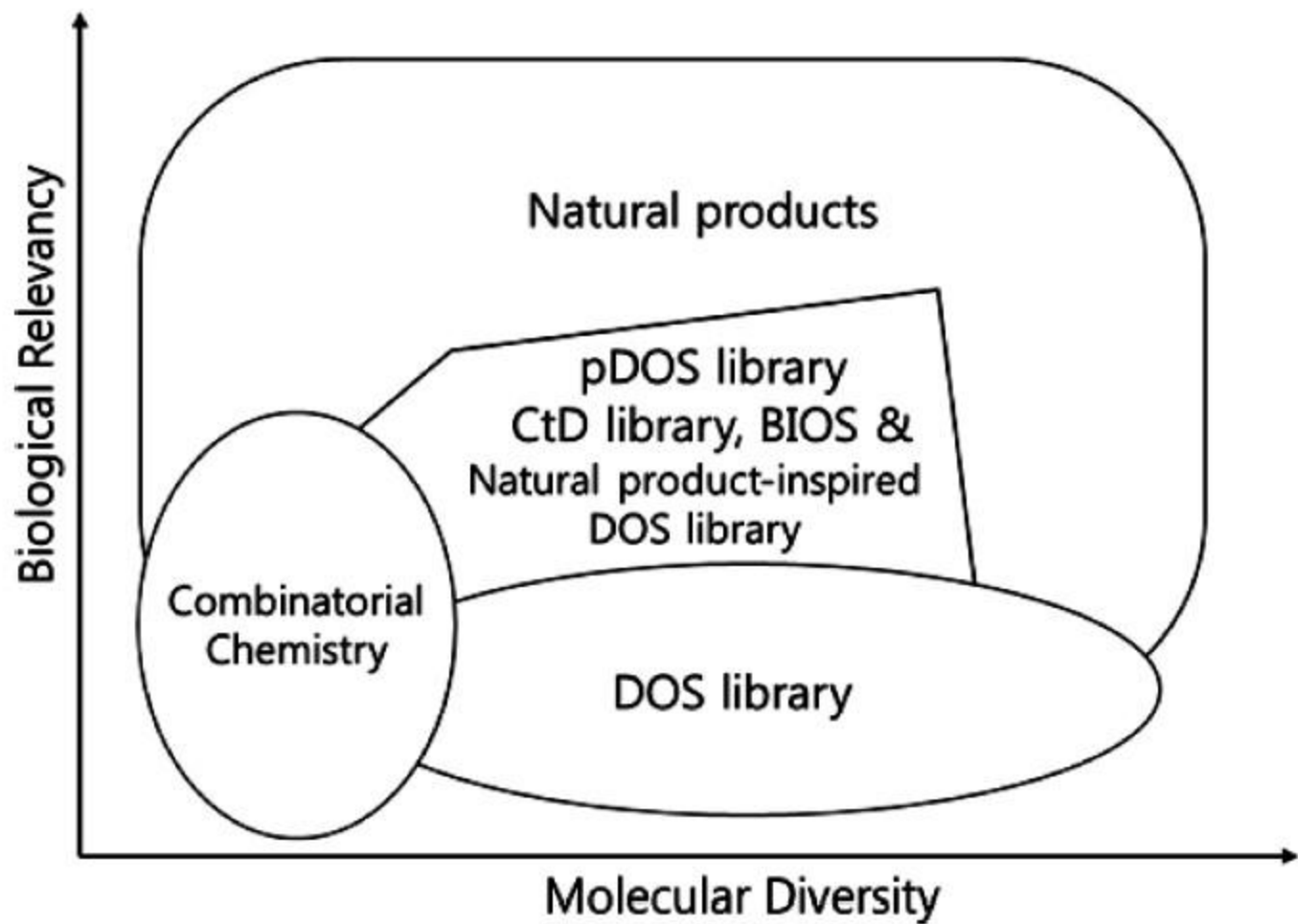


- **Complexity-to-Diversity strategy**
- Konstrukce knihoven přírodních produktů odpovídajících charakteristikám „malých molekul“
- Jsou založeny na široce rozšířených strukturách, které jsou i komerčně dostupné

5. BIOS

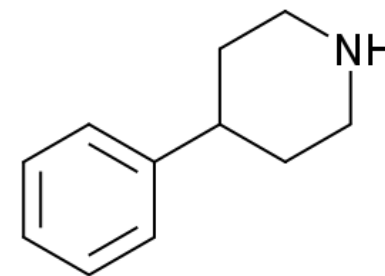
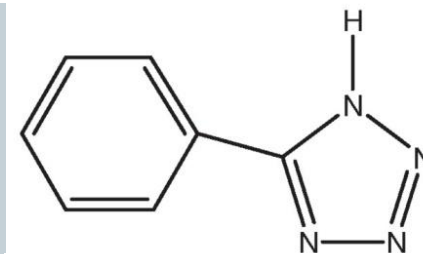
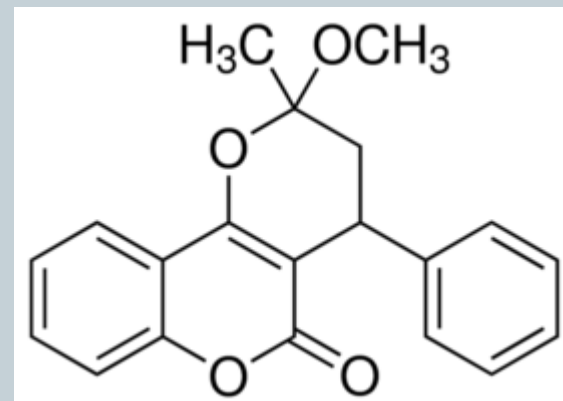


- **Biology Oriented Synthesis**
- Tvorba malých molekul podobných přírodním produktům
- Strukturální motivy a hlavní skelet bioaktivních přírodních produktů slouží jako chemický „navigátor“ pro syntézu nových sloučenin
- Výchozími látkami jsou komerčně dostupné přírodní produkty (adrenosteron, chinin, kyselina skořicová)



Příklady privilegovaných struktur

- 1,4-benzodiazepin-2-on
- bifenyl
- 1,4-dihydropyridin
- benzopyran
- pyranokumarin
- 2,6-dichloro-9-thiabicyclo[3.3.1]nonan
- isoxazol
- β -glukóza
- monosacharidy obecně
- benzazepinon
- difenylmethan
- bifenylnitrazol
- spiropiperidin
- 4-substituovaný piperidin
- indol
- benzylpiperidin
- fenylpiperazin



DĚKUJI



ZA POZORNOST