



Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

ΚΕΦ 16:

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ & ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κ. Νεοχωρίτης

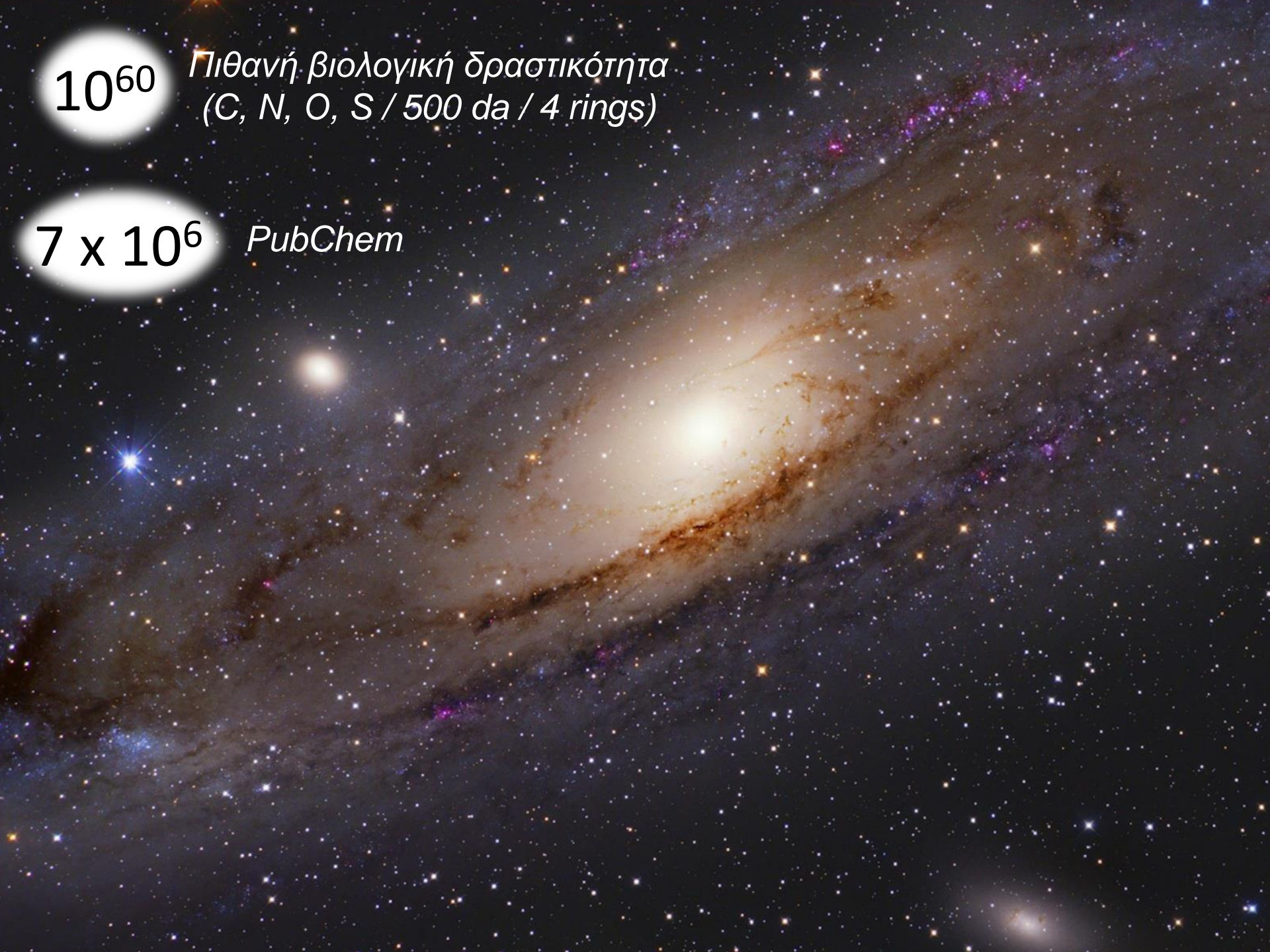
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2024

10^{60}

Πιθανή βιολογική δραστικότητα
(C, N, O, S / 500 da / 4 rings)

7×10^6

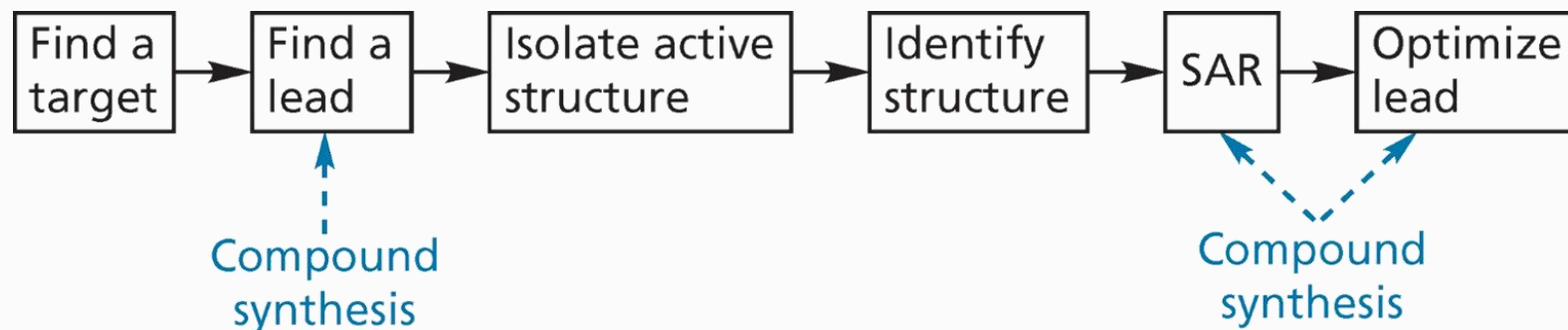
PubChem



16.1 Συνδυαστική & παράλληλη σύνθεση στη φαρμακευτική Χημεία

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Η αυτοματοποιημένη διαδικασία σύνθεσης ενός μεγάλου αριθμού ενώσεων σε σύντομη χρονική περίοδο κάνοντας χρήση μιας συγκεκριμένης συνθετικής οδού και μιας μεγάλης πληθώρας αντιδρώντων
- Συνήθως διεξάγεται σε μικρή κλίμακα μέσω σύνθεσης σε στερεά φάση και αυτοματοποιημένα συστήματα σύνθεσης
- Μείγματα ενώσεων συνθέτονται σε κάθε δοχείο αντίδρασης
- Χρήσιμη στην ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών



ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Η αυτοματοποιημένη διαδικασία σύνθεσης ενός μεγάλου αριθμού ενώσεων σε σύντομη χρονική περίοδο κάνοντας χρήση μιας συγκεκριμένης συνθετικής οδού και μιας μεγάλης πληθώρας αντιδρώντων
- Συντίθεται ένα μόνο προϊόν σε κάθε δοχείο
- Χρήσιμη για SAR, βελτιστοποίηση φαρμάκων και ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών

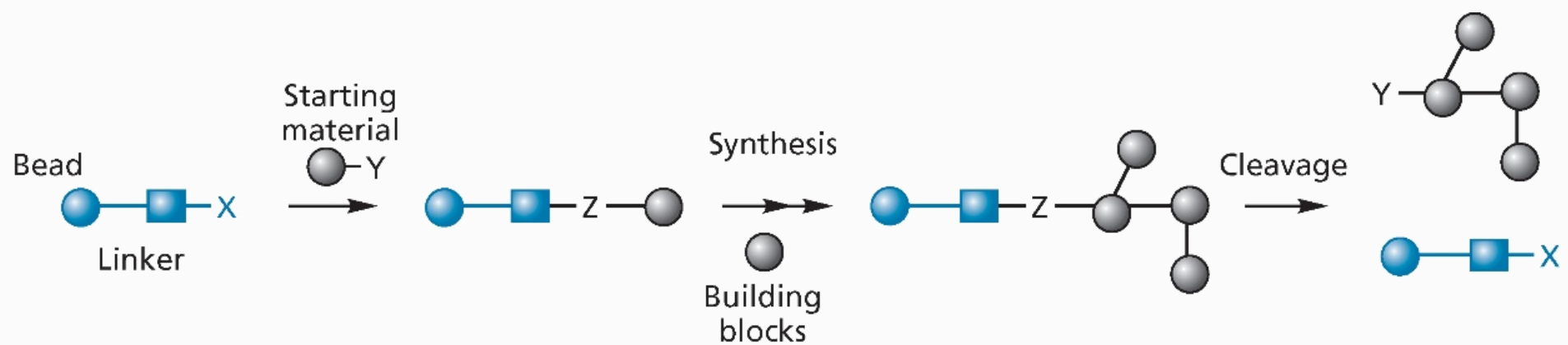
16.2 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΕΡΕΑΣ ΦΑΣΗΣ

Τα αντιδρώντα συνδέονται σε μια πολυμερική επιφάνεια και τροποποιούνται ενώ παραμένουν συνδεδεμένα

Το τελικό προϊόν απελευθερώνεται κατά το τέλος της σύνθεσης

2.1 Πλεονεκτήματα

- Τα αντιδρώντα είναι συνδεδεμένα σε ένα στερεό υλικό στήριξης (π.χ. σφαιρίδια)
- Τα αντιδρώντα και τα ενδιάμεσα παραμένουν συνδεδεμένα στο σφαιρίδιο κατά τη διάρκεια της σύνθεσης
- Τα ενδιάμεσα της αντίδρασης είναι συνδεδεμένα στο σφαιρίδιο και δεν χρειάζεται να απομονωθούν και να καθαριστούν
- Αντιδραστήρια σε περίσσεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ολοκληρωθεί η αντίδραση
- Αντιδραστήρια σε περίσσεια και παραπροϊόντα μπορούν εύκολα να απομακρυνθούν
- Το πολυμερικό υλικό στήριξης μπορεί να αναγεννηθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί μετά την αποδέσμευση του προϊόντος
- Εφικτή η αυτοματοποίηση
- Τα σφαιρίδια μπορούν να αναμειχθούν μεταξύ τους και να αντιδράσουν στο ίδιο δοχείο αντίδρασης (συνδυαστική σύνθεση)
- Τα προϊόντα που δημιουργούνται είναι ξεχωριστά για κάθε σφαιρίδιο και φυσικά διακριτά (συνδυαστική σύνθεση)
- Τα μεμονωμένα σφαιρίδια μπορούν να διαχωριστούν ώστε να απομονώσουν ξεχωριστά προϊόντα (συνδυαστική σύνθεση)



2.2 Απαιτήσεις

- Ένα σφαιρίδιο ρητίνης ή μια λειτουργική επιφάνεια να δράσει ως στερεό υλικό στήριξης
- Μια άγκυρα ή ένα συνδέτης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόσδεση μιας ένωσης
- Ένας δεσμός που συνδέει την ένωση με τον συνδέτη. Ο δεσμός πρέπει να είναι σταθερός στις συνθήκες αντίδρασης κατά τη διάρκεια της σύνθεσης
- Ένας τρόπος αποδέσμευσης του προϊόντος από τον συνδέτη στο τέλος
- Η συνθετική πορεία δεν περιλαμβάνει προστασία των λειτουργικών ομάδων

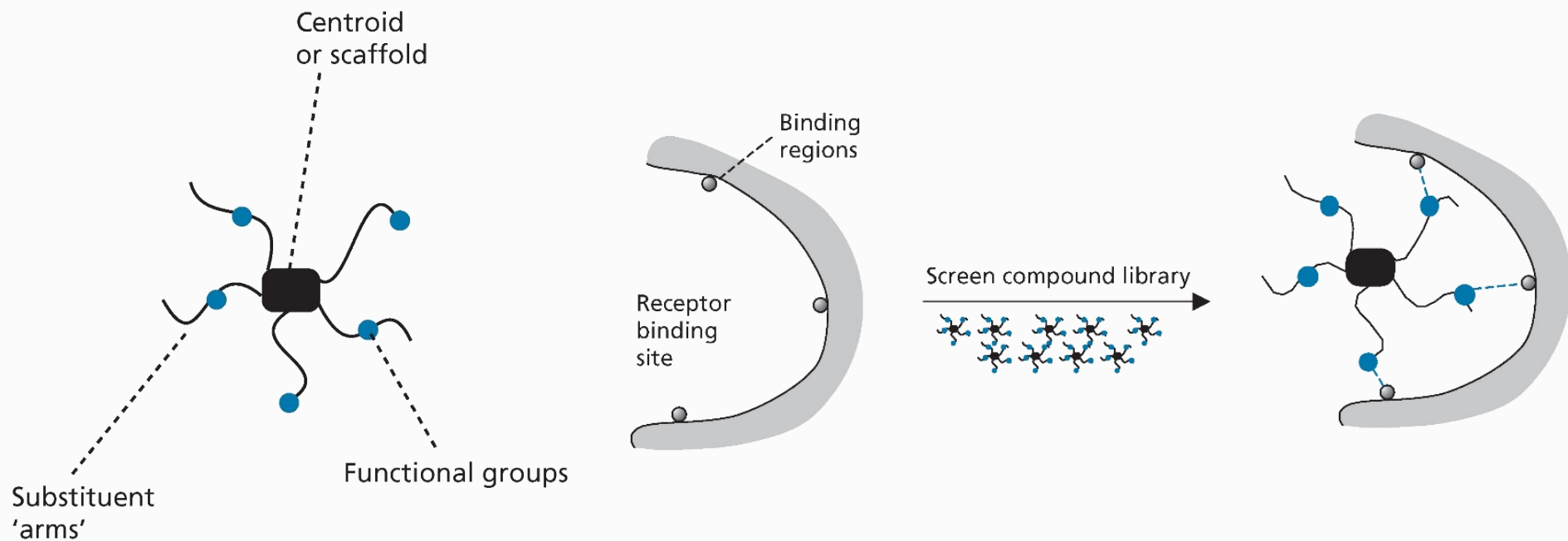
3. Προστατευτικοί παράγοντες και συνθετική στρατηγική

3.1 Προστατευτικές ομάδες

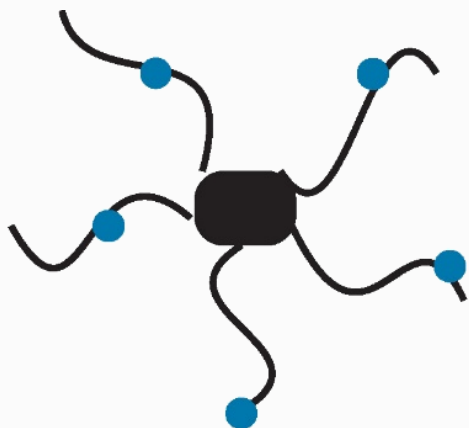
- Προστασία δραστικών λειτουργικών ομάδων που δεν προορίζονται να αντιδράσουν
- Πρέπει να προσθέτονται εύκολα σε υψηλή απόδοση υπό ήπιες συνθήκες
- Πρέπει να είναι σταθερές κάτω από τις συνθήκες αντίδρασης κατά τη διαδικασία της σύνθεσης
- Πρέπει να αφαιρούνται εύκολα σε υψηλή απόδοση υπό ήπιες συνθήκες
- Οι διαφορετικές προστατευτικές ομάδες πρέπει να απομακρύνονται κάτω από διαφορετικές συνθήκες

16.3 Προγραμματισμός και σχεδιασμός μιας βιβλιοθήκης ενώσεων

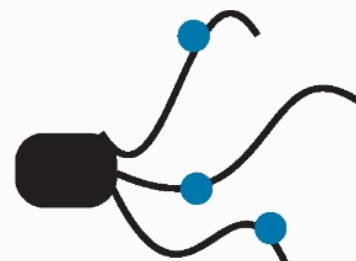
16.3.1 Δομικά υπόβαθρα «αράχνης»



16.3.3 Σύνθεση δομικών υποβάθρων

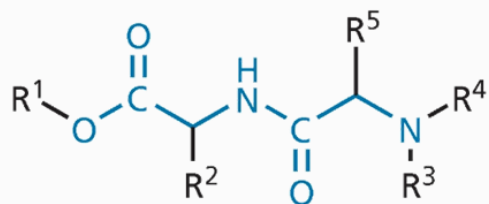


'Spider' scaffold with dispersed substituents

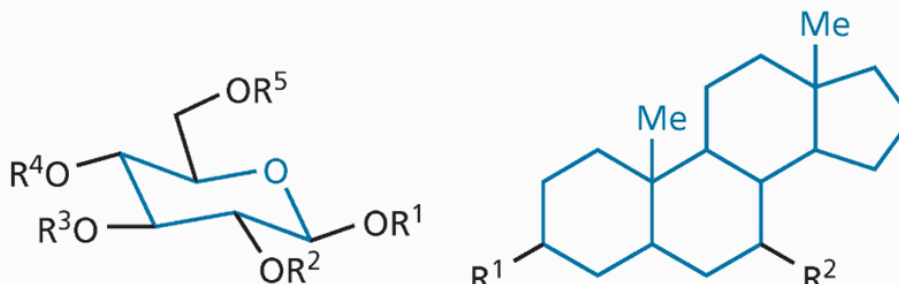


'Tadpole' scaffold with restricted substituents

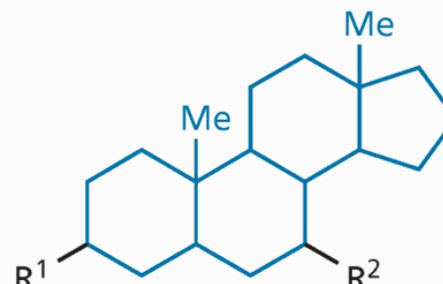
- ✓ Κάποια δομικά υπόβαθρα χρησιμοποιούνται ευρέως στην φαρμακευτική χημεία: privileged structures/scaffolds



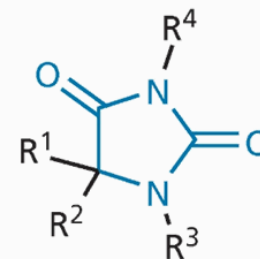
Dipeptide



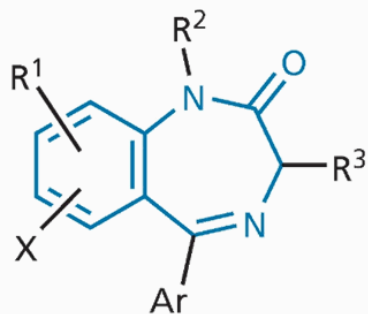
Glucose



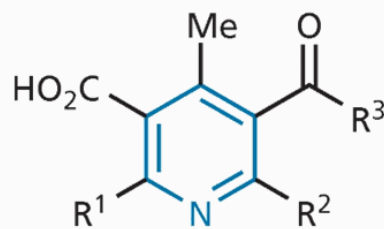
Steroid



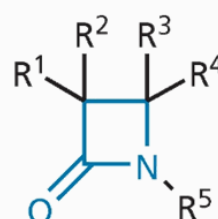
Hydantoin



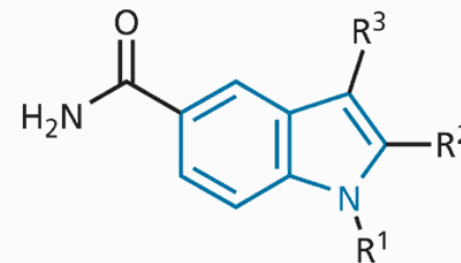
1,4-Benzodiazepine



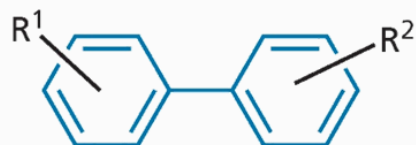
Pyridine



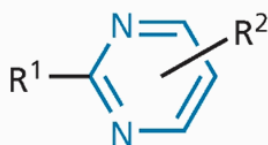
β-Lactam



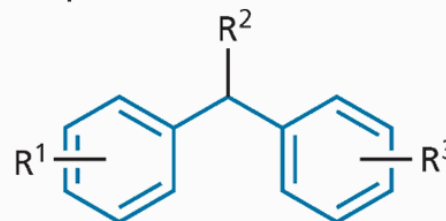
Indole



Biaryl



Pyrimidine

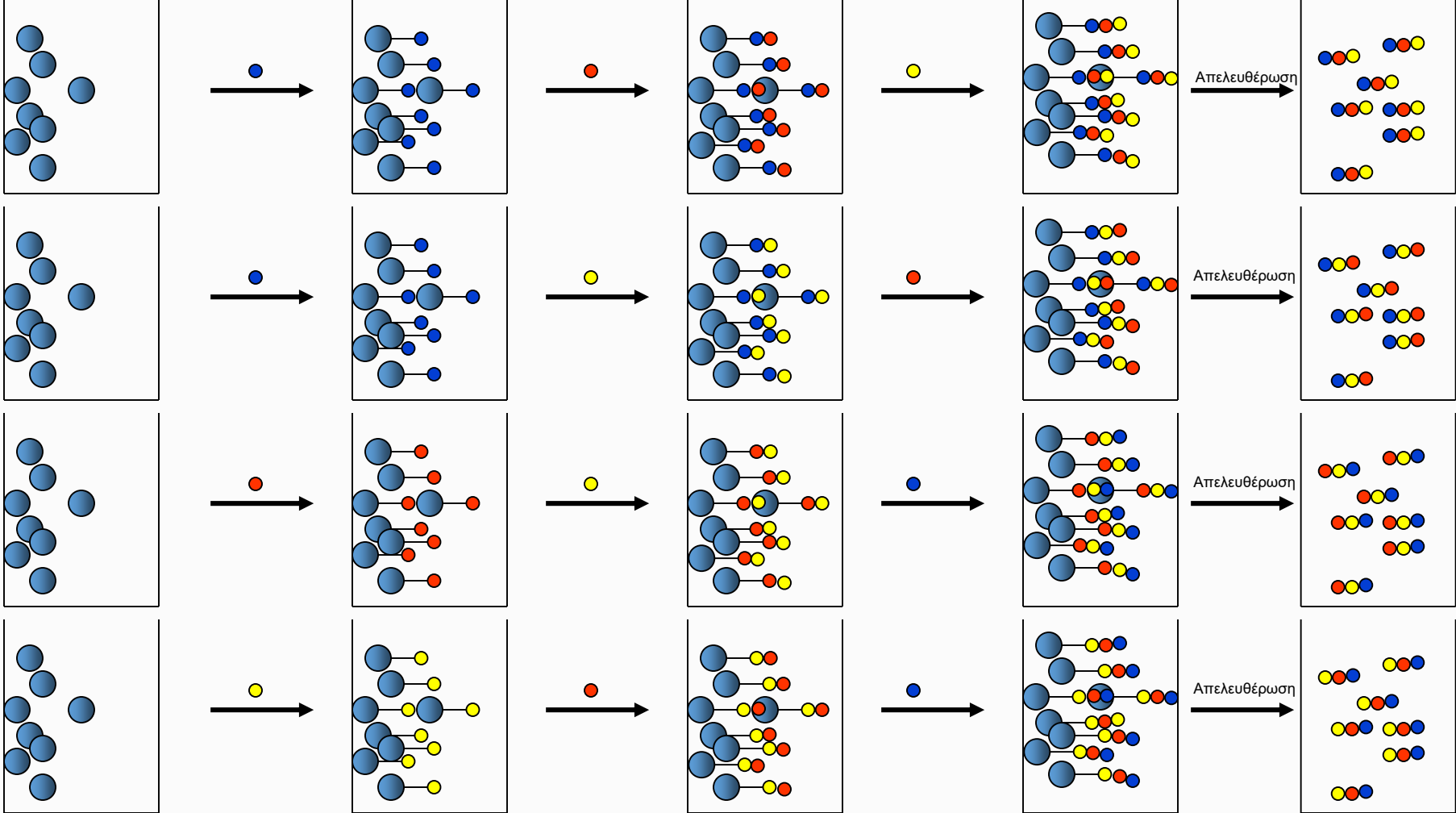


Diphenylmethane

16.5 Παράλληλη σύνθεση

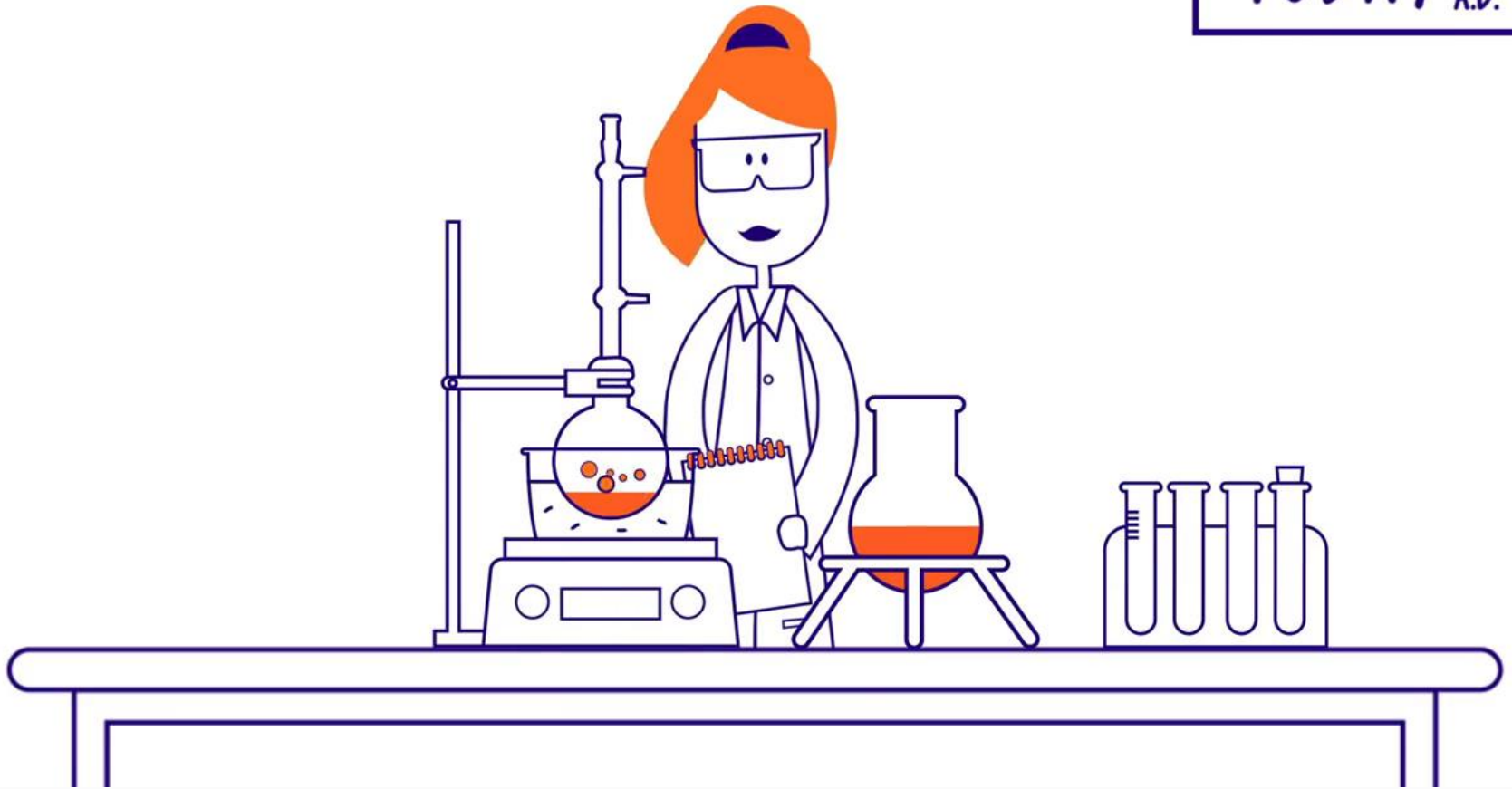
- Η χρήση μια καθορισμένης συνθετικής πορείας για την παραγωγή μιας πληθώρας αναλόγων, με διαφορετικό ανάλογο σε κάθε δοχείο, φιαλίδιο ή θέση
- Είναι γνωστή η ταυτότητα κάθε δομής
- Είναι χρήσιμη για την παραγωγή πληθώρας αναλόγων για SAR ή βελτιστοποίηση φαρμάκων

Αυτοματοποιημένη παράλληλη σύνθεση όλων των 27 τριπεπτιδίων από 3 αμινοξέα



ΚΤΛ

TODAY_{A.D.}





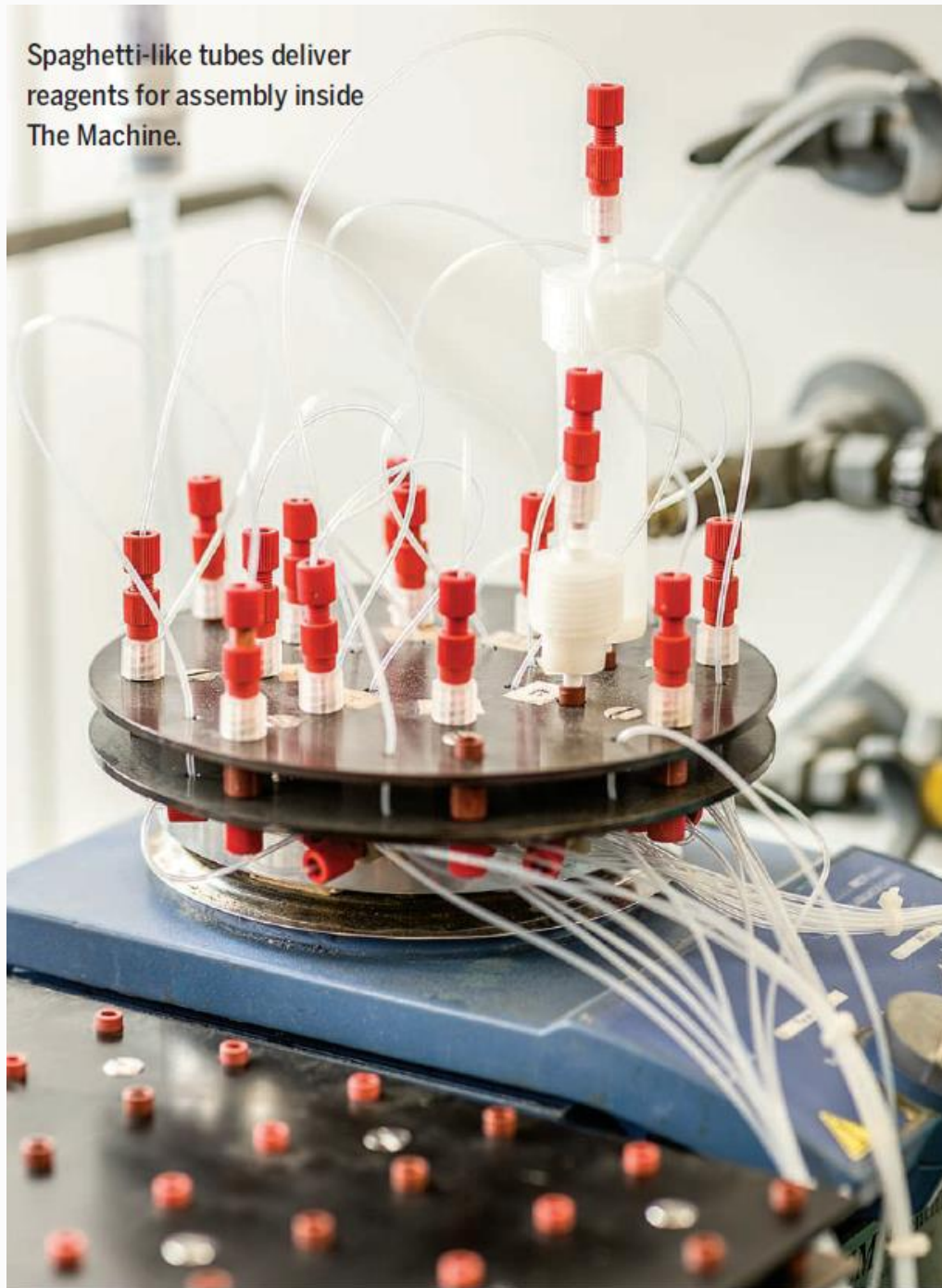




Αυτοματοποιημένη σύνθεση



Spaghetti-like tubes deliver reagents for assembly inside The Machine.



~260
thousand

Known small-molecule natural products

70-75

Percentage that could be made with 5000 MIDA boronate building blocks

~200

MIDA boronate building blocks now commercially available

➤ Στρατηγική I

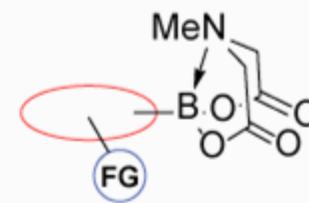
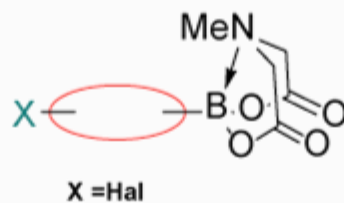
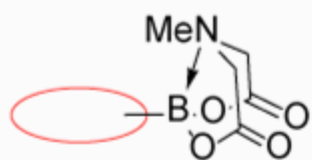
1.



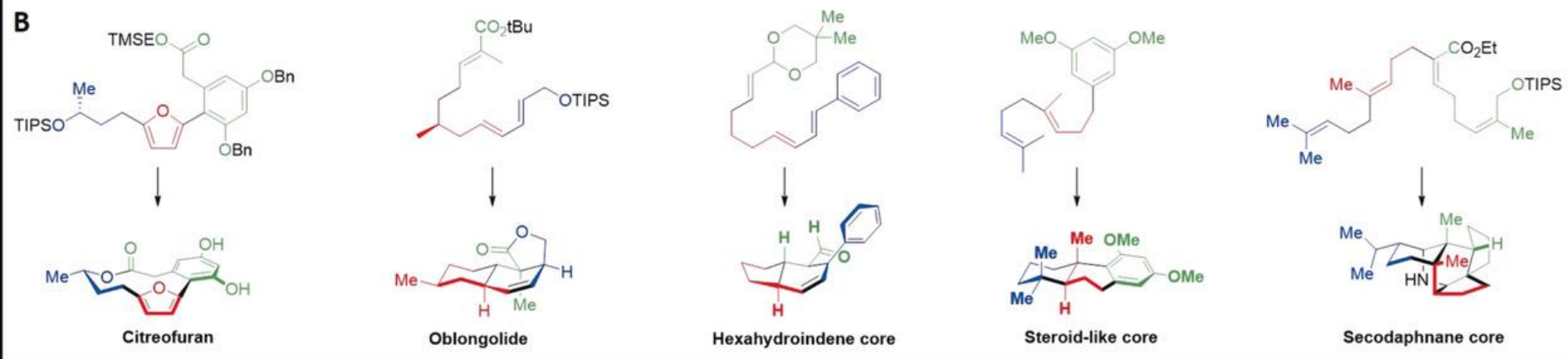
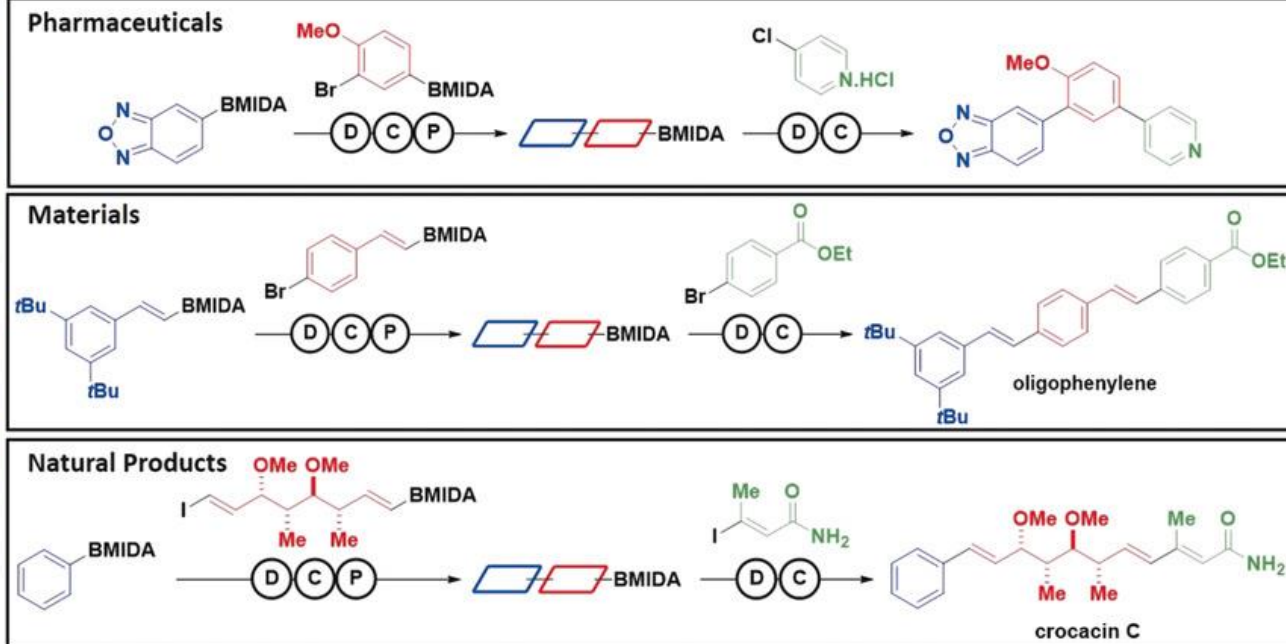
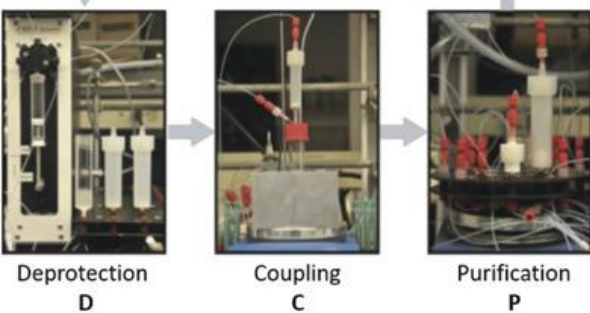
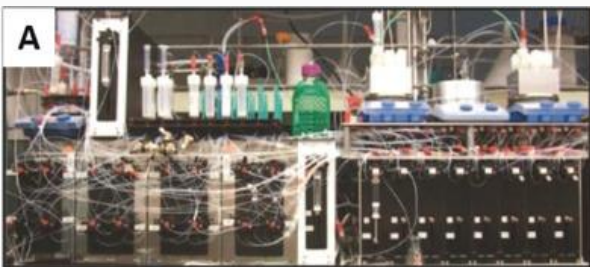
2.



3.



➤ Στρατηγική II



➤ Πεπτίδια

➤ Ολιγονουκλεοτίδια

➤ Microfluidics

(μικρορρευστονική)

} Φάρμακα βασισμένα σε πεπτίδια και ολιγονουκλεοτίδια
Ολιγοσακχαρίτες εν εξελίξει



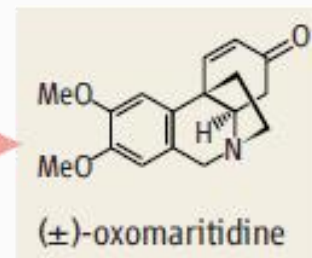
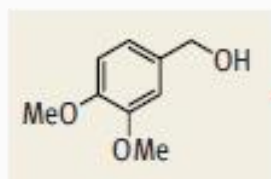
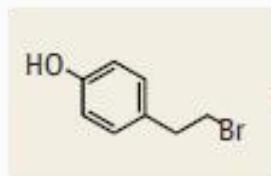
16.5.4 Η τεχνολογία μικροκυμάτων

- Μπορεί να προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι συμβατικών μεθόδων θέρμανσης
- Μπορεί να είναι ταχύτερη και πιο αποτελεσματική
- Πιο αποτελεσματική στη μεταφορά θερμότητας
- Βελτίωση αποδόσεων σε ορισμένες περιπτώσεις



16.5.5 Η μικρορρευστονική (flow synthesis)

- Χειρισμό μικροσκοπικών όγκων υγρών σε μικροσίπ
- Πραγματοποιούνται αντιδράσεις σε μικροσίπ με χρήση μικρορρευστονικής
- Ταχύτεροι χρόνοι αντίδρασης
- Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με μεγαλύτερη απόδοση με λιγότερες παράπλευρες αντιδράσεις
- Εφικτός ο έλεγχος θερμοκρασίας με ακρίβεια
- Μικροαντιδραστήρια επιτρέπουν παράλληλη σύνθεση σε 3D μικροσίπ

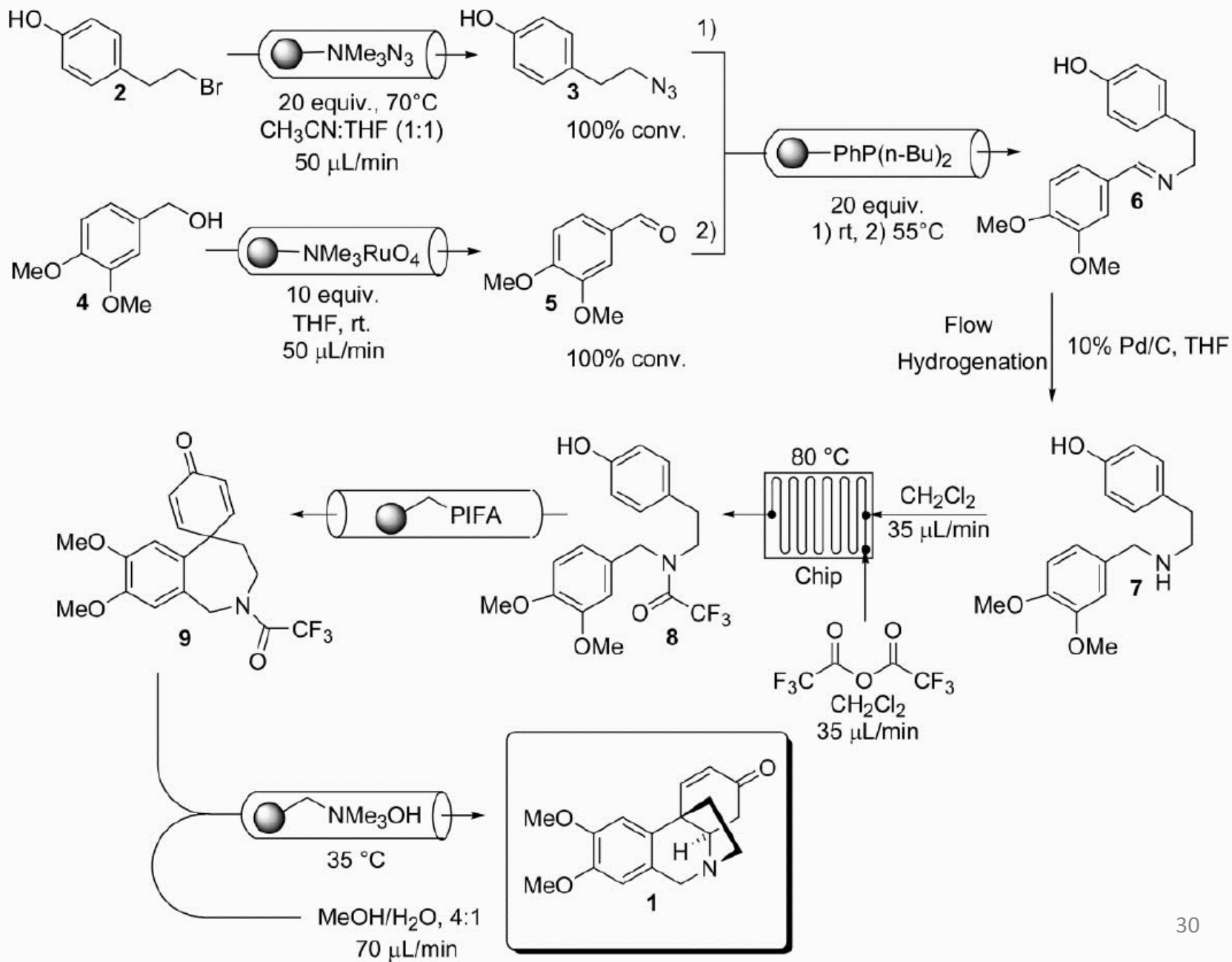


✓ 7 στάδια σε πλήρη αυτοματοποίηση, mg φυσικού προϊόντος

FLOW CHEMISTRY

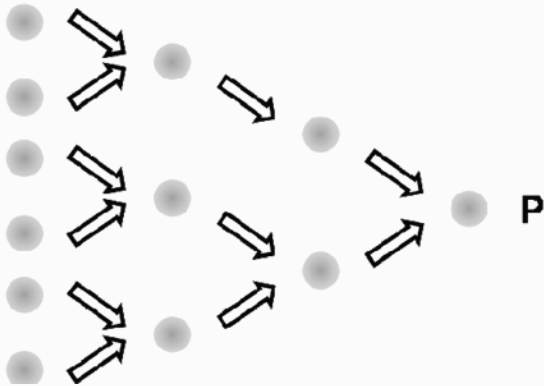
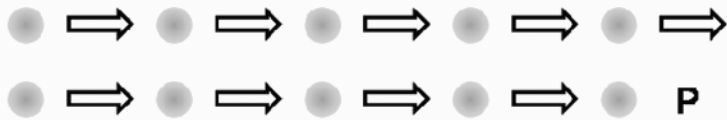
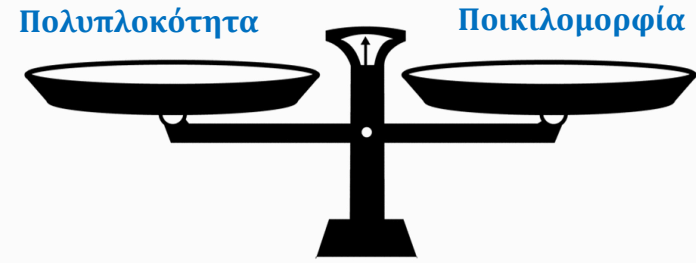
The image features the words "FLOW" and "CHEMISTRY" stacked vertically. The letters are stylized to represent laboratory equipment. "FLOW" is on top, with "F" as a grey vertical tube, "L" as a test tube with red liquid, "O" as a blue circular component, and "W" as a grey vertical tube with a red stopcock. "CHEMISTRY" is below it, with "C" as a white curved tube, "H" as a grey vertical tube, "E" as a white vertical tube, "M" as a grey vertical tube, "I" as a test tube with red liquid, "S" as a grey vertical tube, "T" as a grey vertical tube, "R" as a grey vertical tube, and "Y" as a blue vertical tube. Black lines representing tubing connect various parts of the letters.

➤ Flow chemistry-παράδειγμα

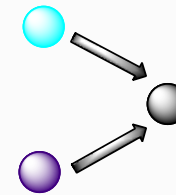


Αντιδράσεις πολλών συστατικών

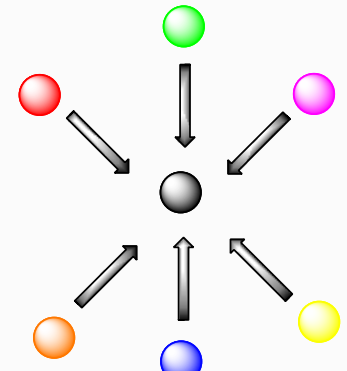
- One-pot αντιδράσεις
- Περισσότερα από δύο αντιδρώντα συστατικά
- Τα περισσότερα από τα άτομα των αντιδρώντων συστατικών ενσωματώνονται στο τελικό προϊόν



1-CR

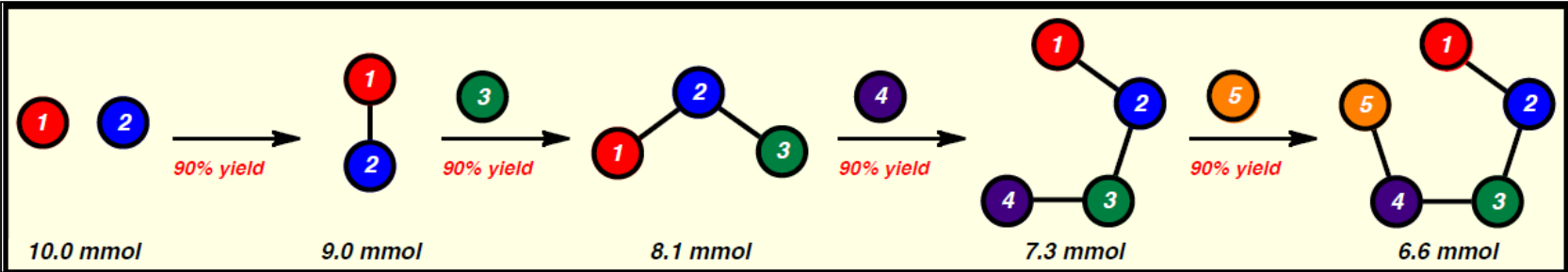


2-CR

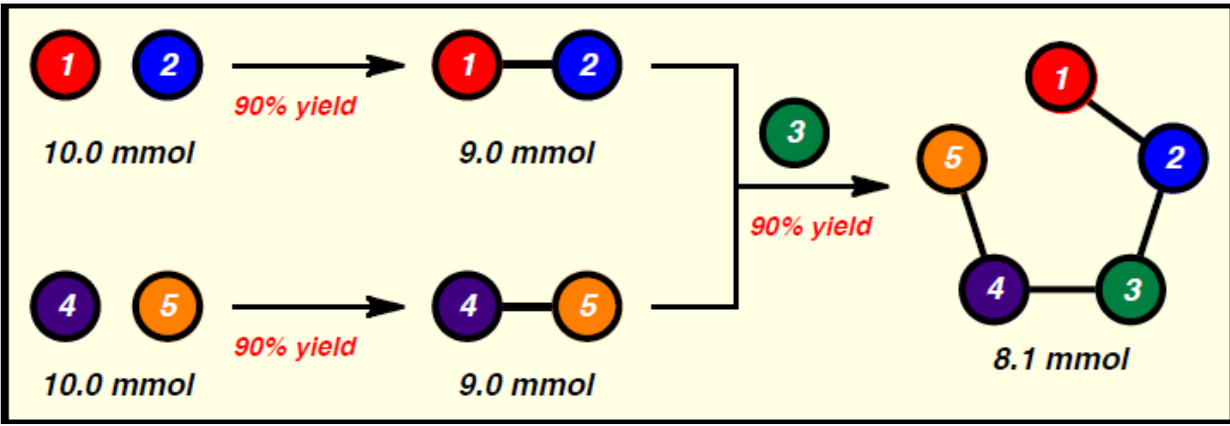


6-CR

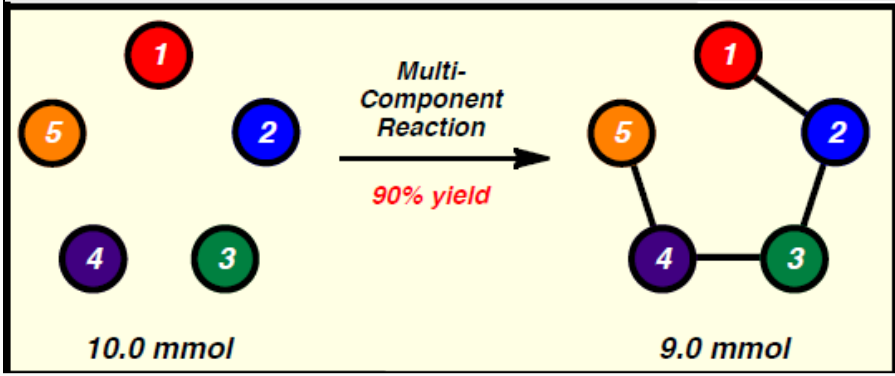
Γραμμική στρατηγική



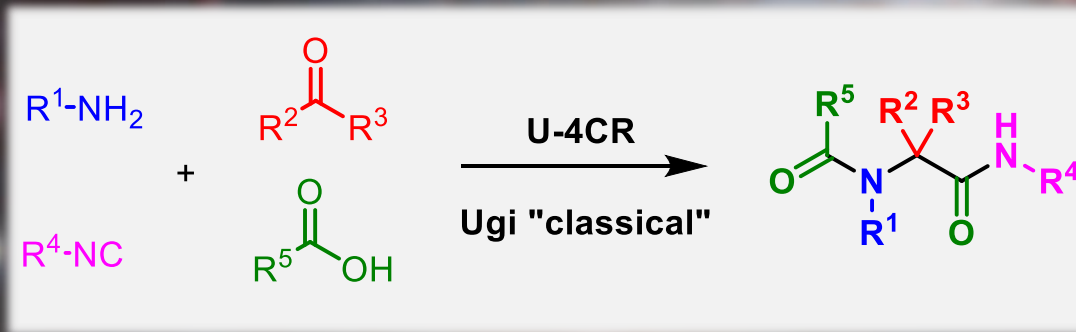
Συγκλίνουσα στρατηγική



MCR στρατηγική



40 από το κάθε διαφορετικό αντιδρών συστατικό



$40^4 = 2,560,000$ διαφορετικά προϊόντα

16.6 Συνδυαστική σύνθεση

- Η χρήση μιας καθορισμένης συνθετικής πορείας για την παραγωγή μεγάλης γκάμας διαφορετικών αναλόγων
- Κάθε δοχείο αντίδρασης περιέχει ένα μείγμα προϊόντων
- Τα προϊόντα είναι φυσικά διακριτά – καθένα είναι συνδεδεμένο σε ξεχωριστό σφαιρίδιο
- Οι ταυτότητες των δομών σε κάθε δοχείο δεν είναι με βεβαιότητα γνωστές
- Χρήσιμη για την ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών
- Επιτρέπει ταχύτερη σύνθεση μεγάλου αριθμούς ενώσεων
- Σε κάθε μείγμα ελέγχεται για τη δραστικότητά του
- Ανενεργά μείγματα αποθηκεύονται σε βιβλιοθήκες χημικών ενώσεων
- Δραστικά μείγματα μελετώνται περαιτέρω για την ταυτοποίηση του δραστικού συστατικού

Η μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Παράδειγμα – Σύνθεση όλων των πιθανών διπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 5 αμινοξέα

Οι συμβατικές μέθοδοι θα απαιτούσαν 25 ξεχωριστές συνθέσεις

Η διαδικασία ανάμειξης και διαχωρισμού απαιτεί 5 ξεχωριστές συνθέσεις

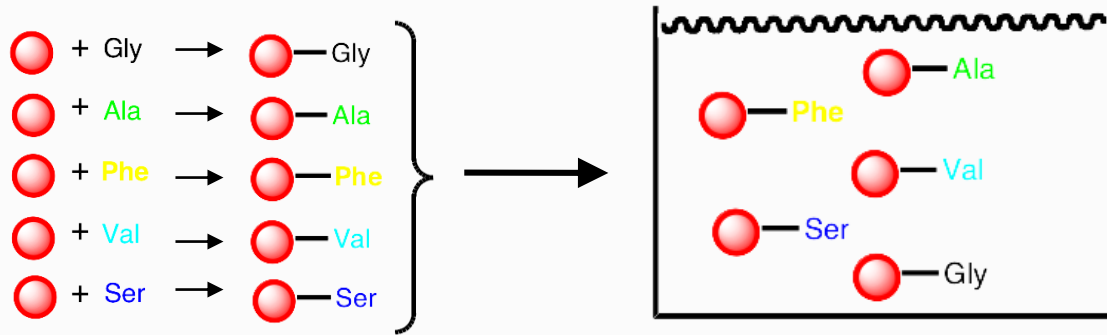
Συμβατική μέθοδος

Glycine (Gly)	→	Gly-Gly	Ala-Gly	Phe-Gly	Val-Gly	Ser-Gly
Alanine (Ala)		Gly-Ala	Ala-Ala	Phe-Ala	Val-Ala	Ser-Ala
Phenylalanine (Phe)		Gly-Phe	Ala-Phe	Phe-Phe	Val-Phe	Ser-Phe
Valine (Val)		Gly-Val	Ala-Val	Phe-Val	Val-Val	Ser-Val
Serine (Ser)		Gly-Ser	Ala-Ser	Phe-Ser	Val-Ser	Ser-Ser

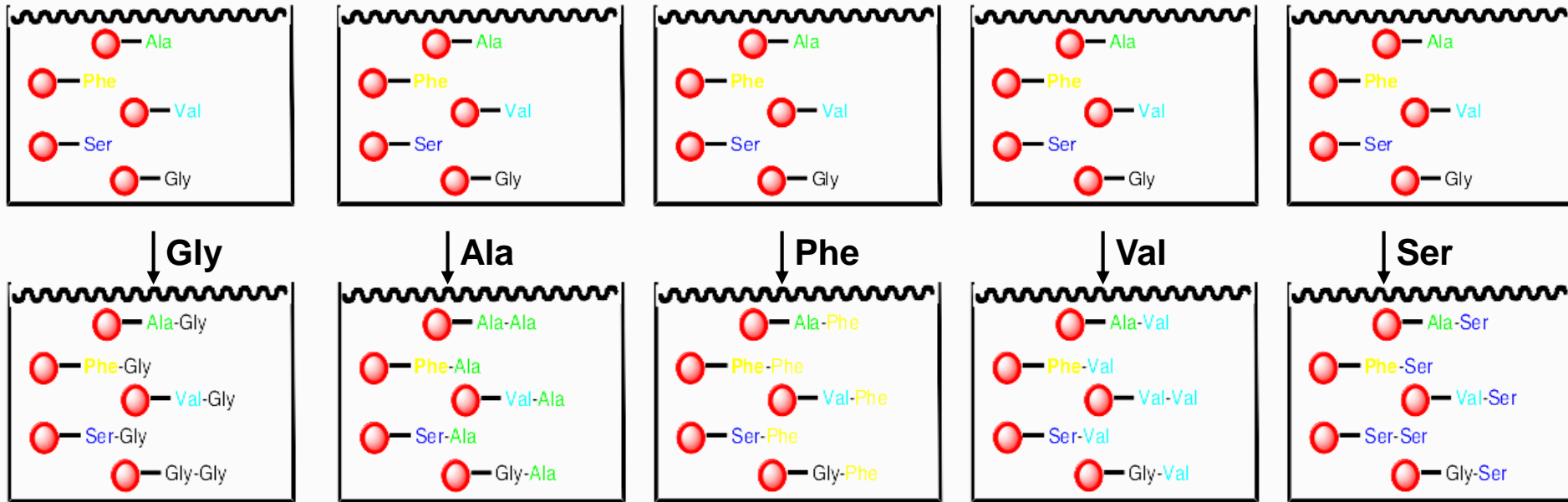
Σημείωση

- ✓ Κάθε πείραμα περιλαμβάνει βήματα προστασίας αμινοξέων, σύζευξης και αποπροστασίας

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού



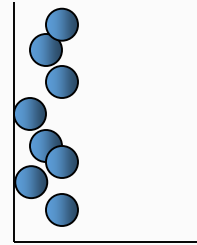
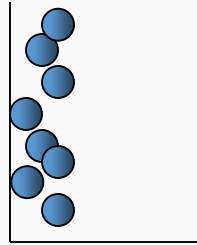
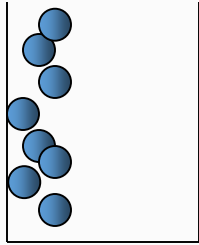
↓ Διαχωρισμός



Σημείωση: Κάθε συνθετικό στάδιο περιλαμβάνει βήματα προστασίας, σύζευξης και αποπροστασίας

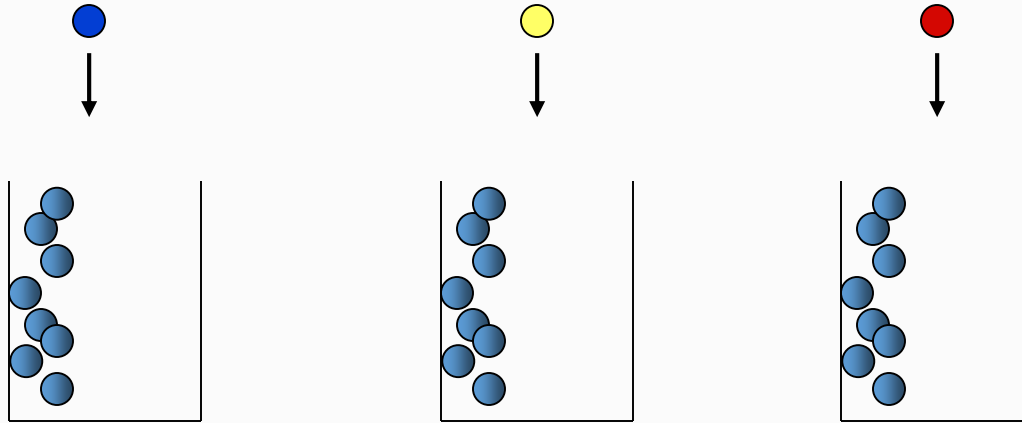
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



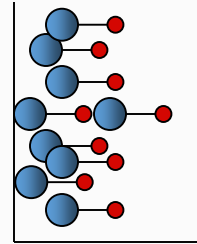
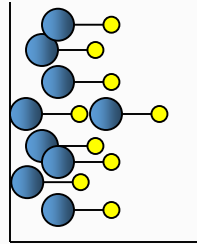
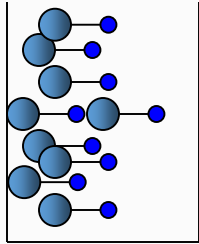
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



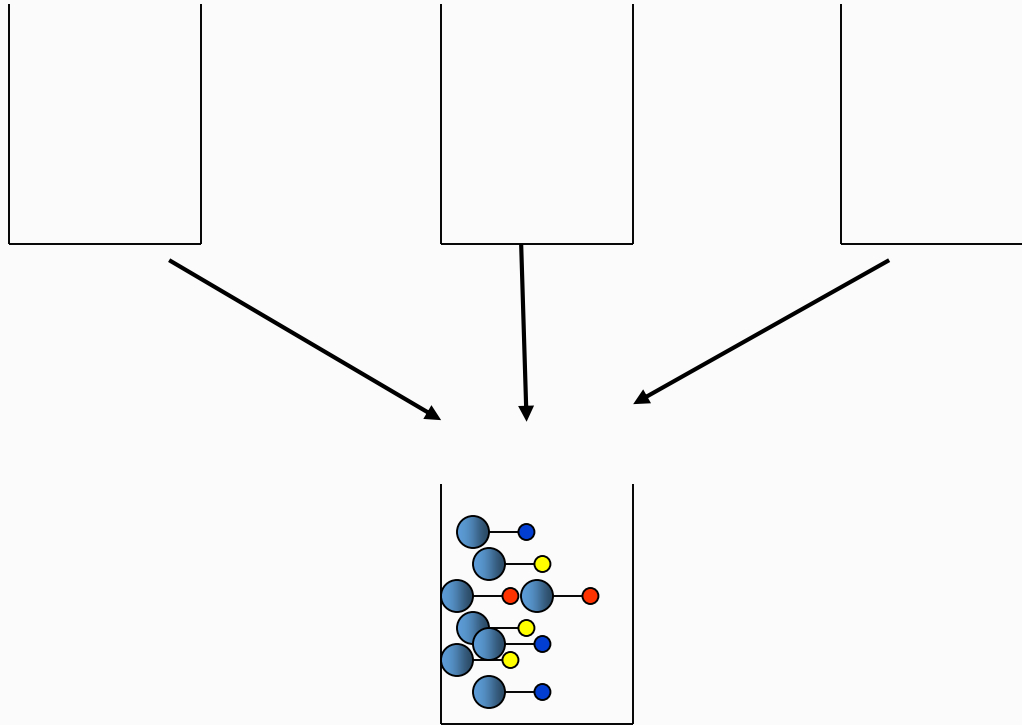
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

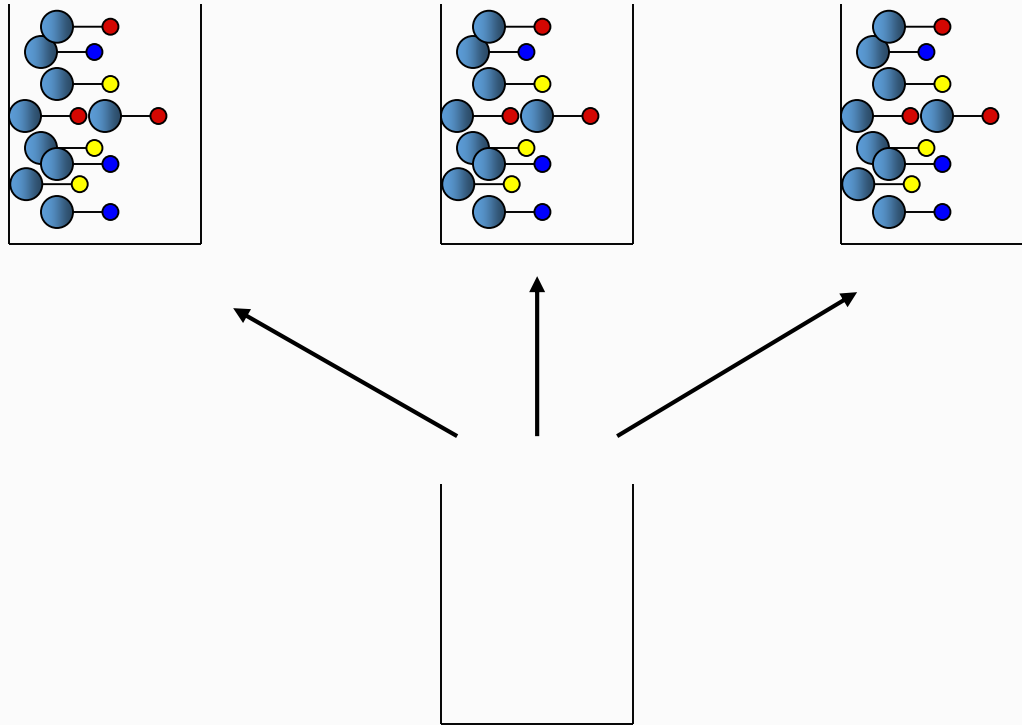
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΑΝΑΜΕΙΞΗ

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

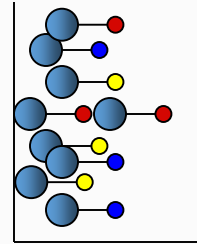
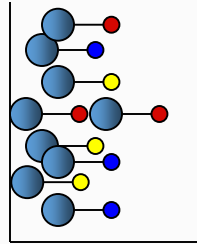
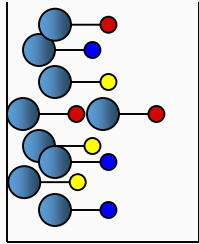
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

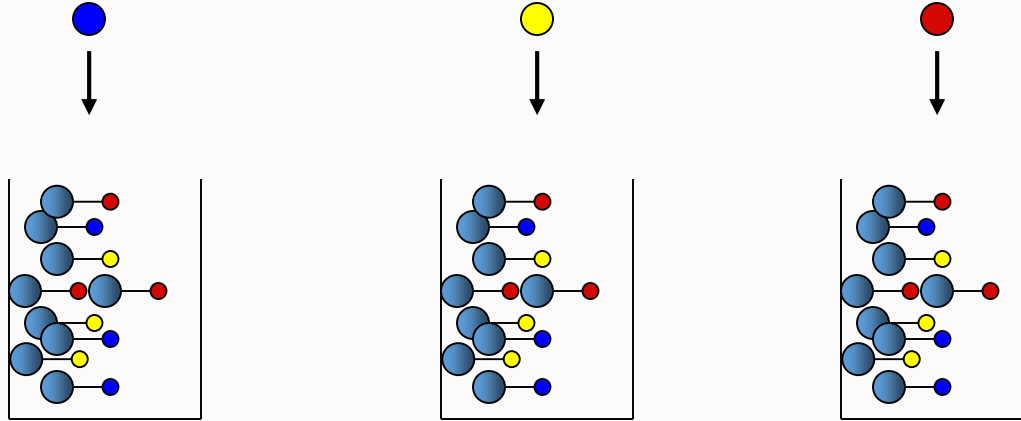
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



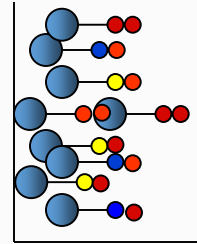
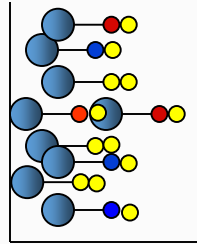
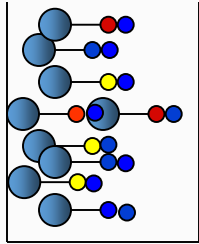
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



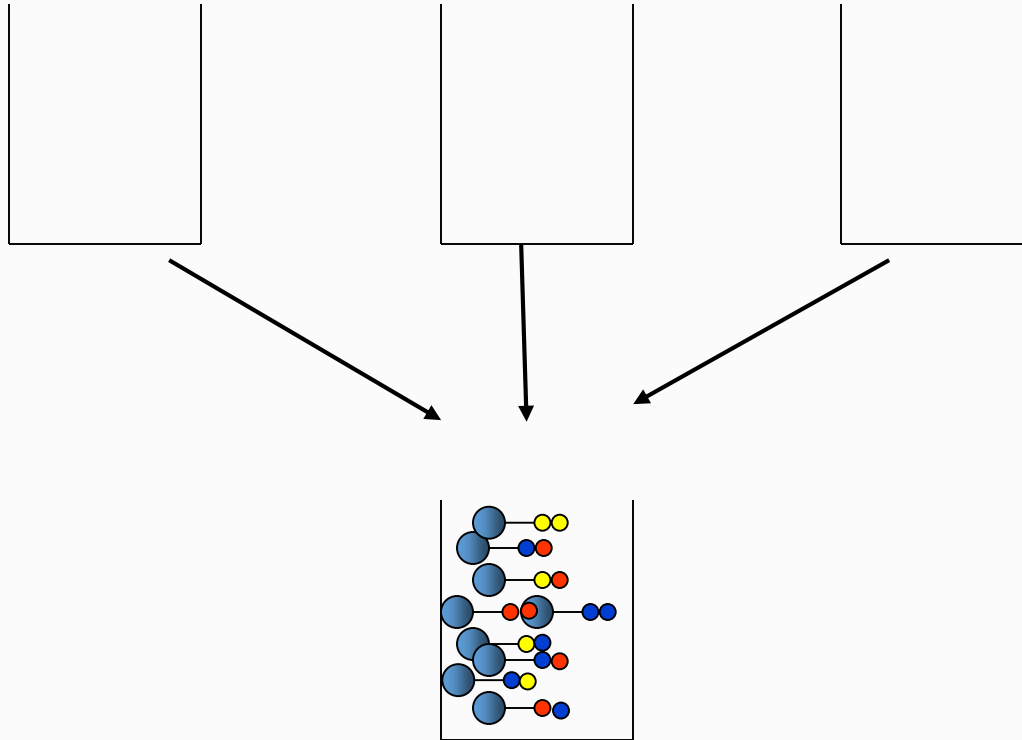
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

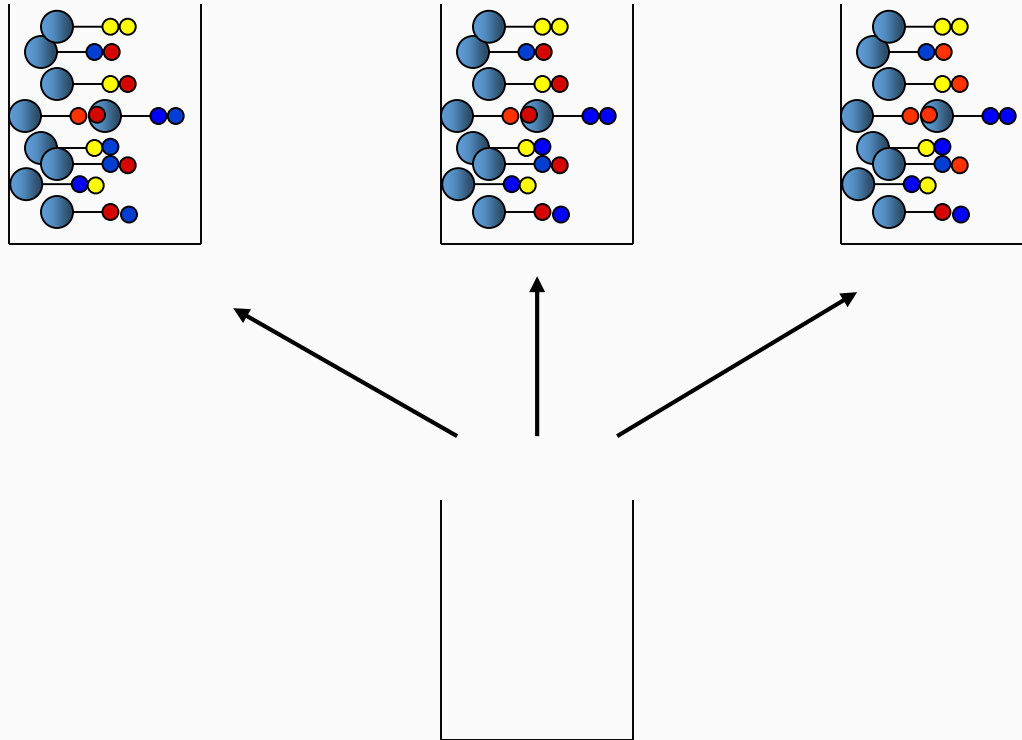
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ANAMEIΞH

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

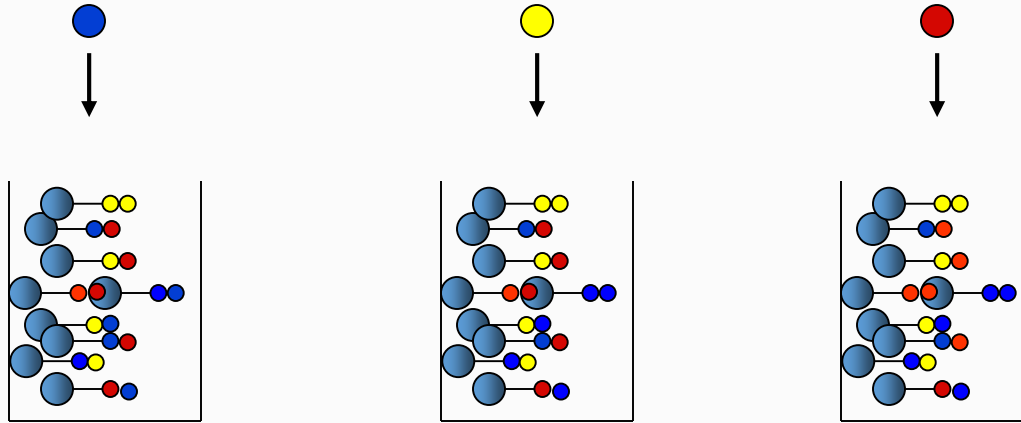
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

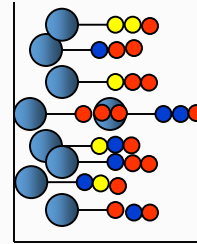
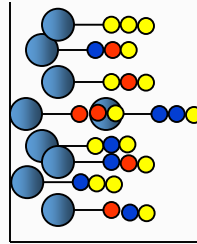
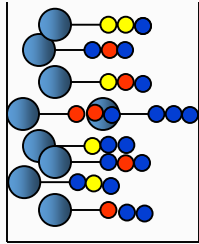
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



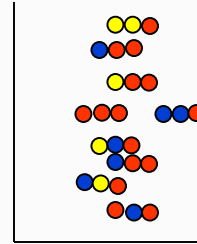
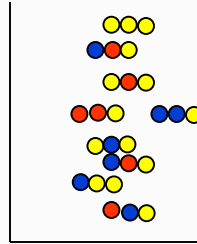
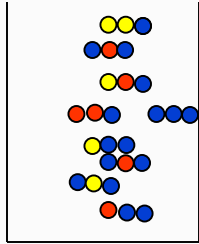
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



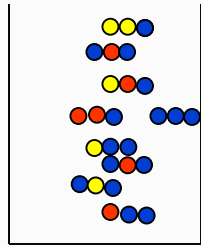
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα

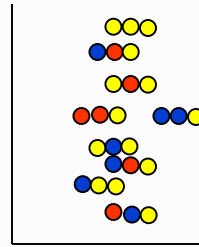


Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

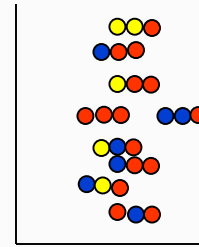
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



9



9

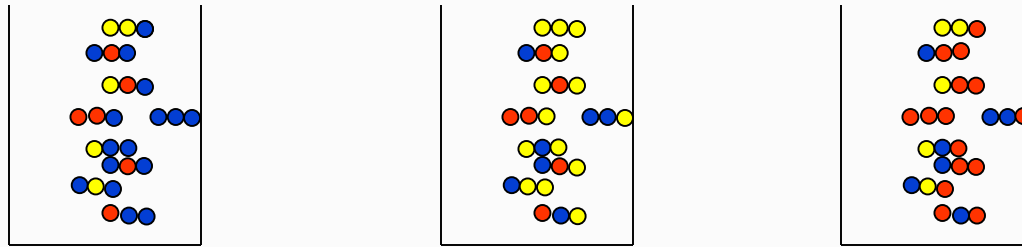


9

Αριθμός
τριπεπτιδίων

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



9

9

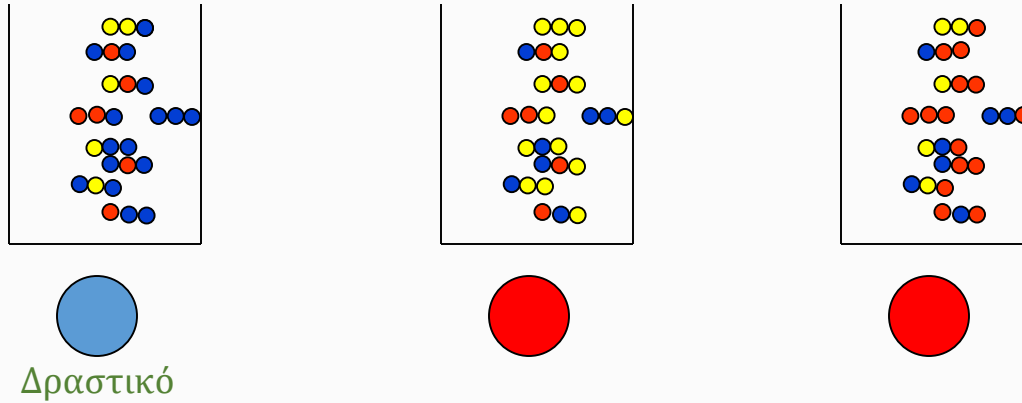
9

Αριθμός
τριπεπτιδίων

27 Τριπεπτίδια
3 Δοχεία

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



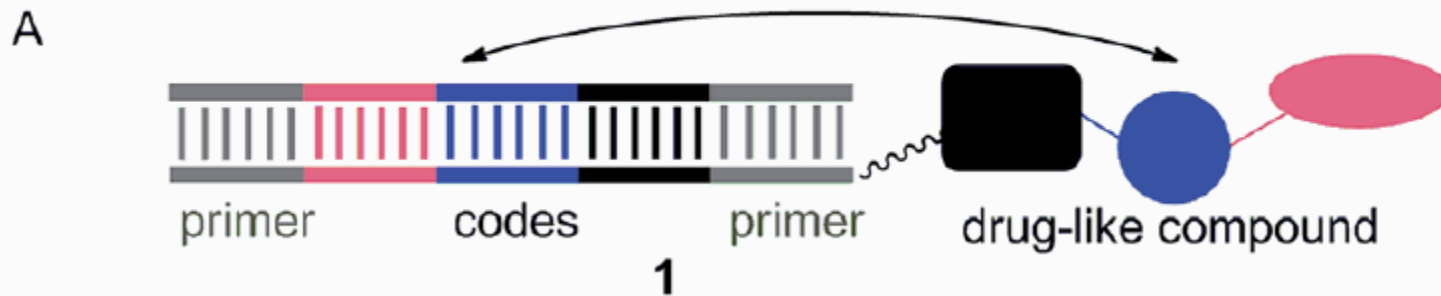
Έλεγχος δραστηριότητας μειγμάτων

DNA-encoded Libraries (DEL)

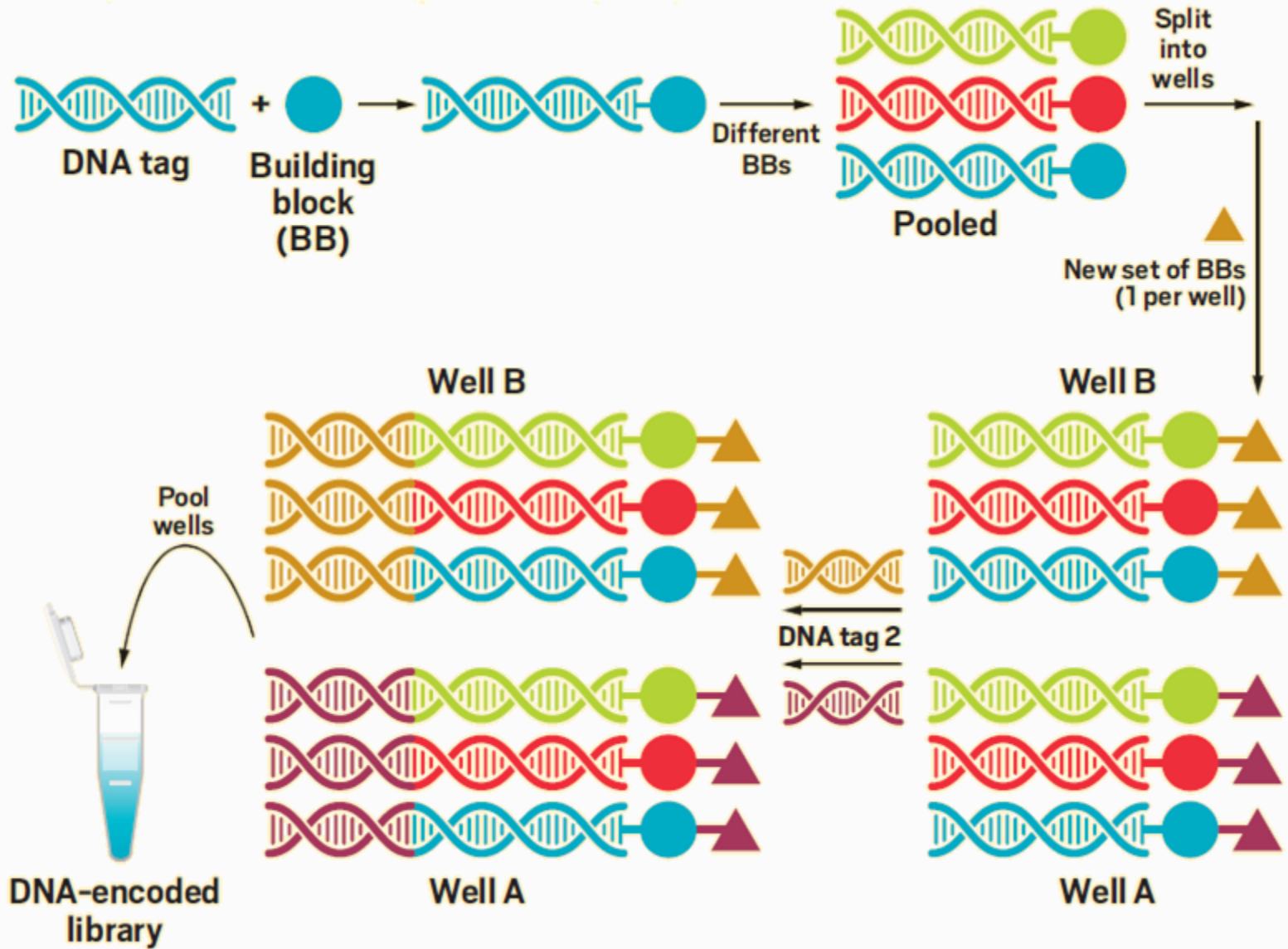
40,000,000,000,000

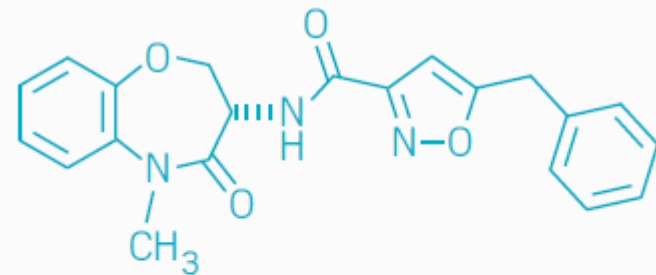
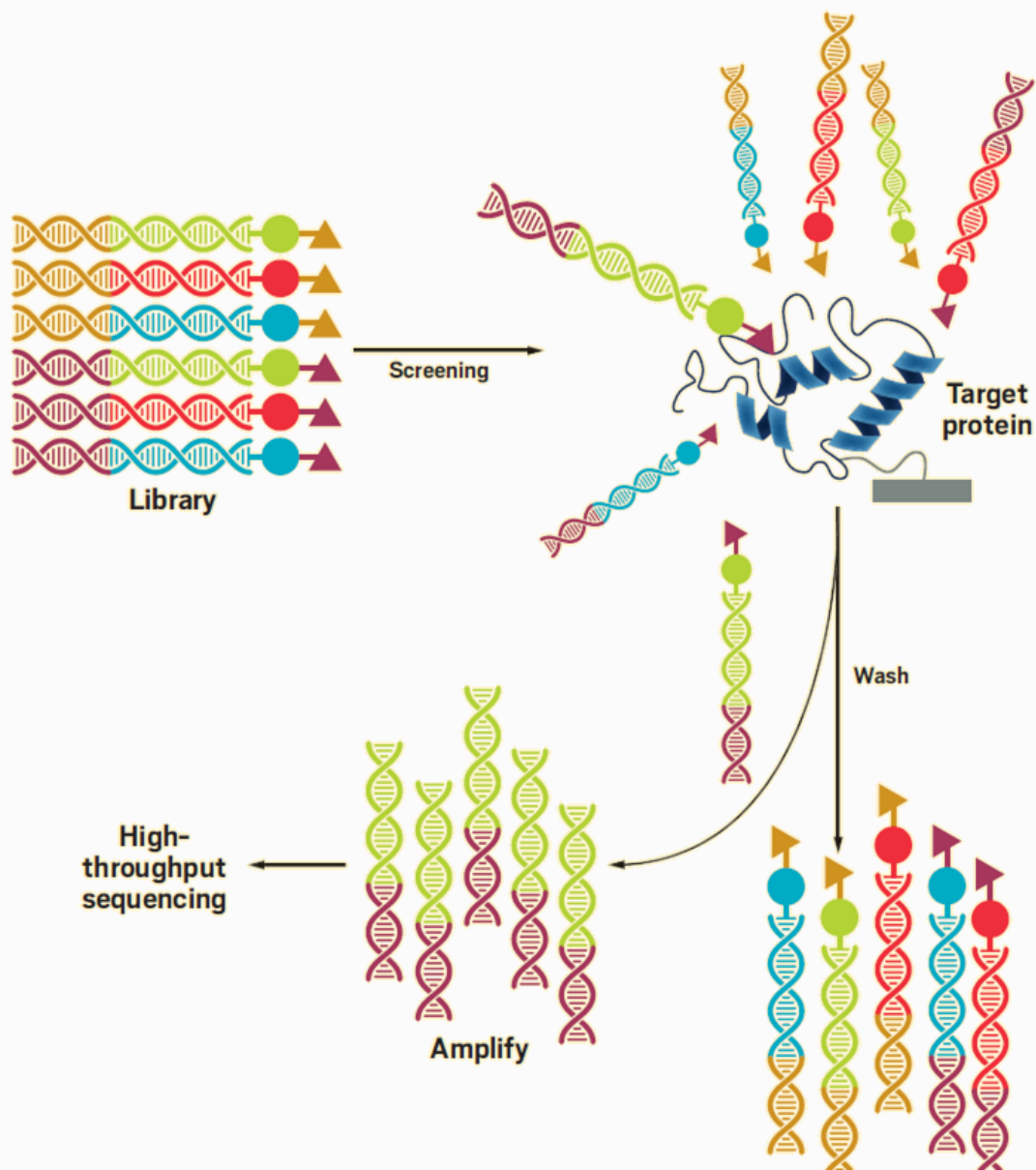
Nuevolution ανακοίνωσε την σύνθεση βιβλιοθήκης ενώσεων από 40 τρισεκατομμύρια μοναδικά μόρια

- ✓ Η σύνθεση DEL synthesis απαιτεί την χρήση υδατικών διαλυμάτων και συμβατά με DNA

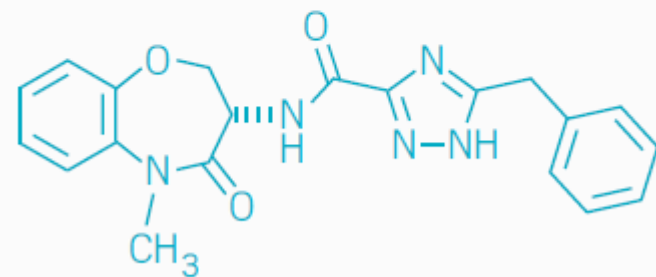


➤ Στρατηγική

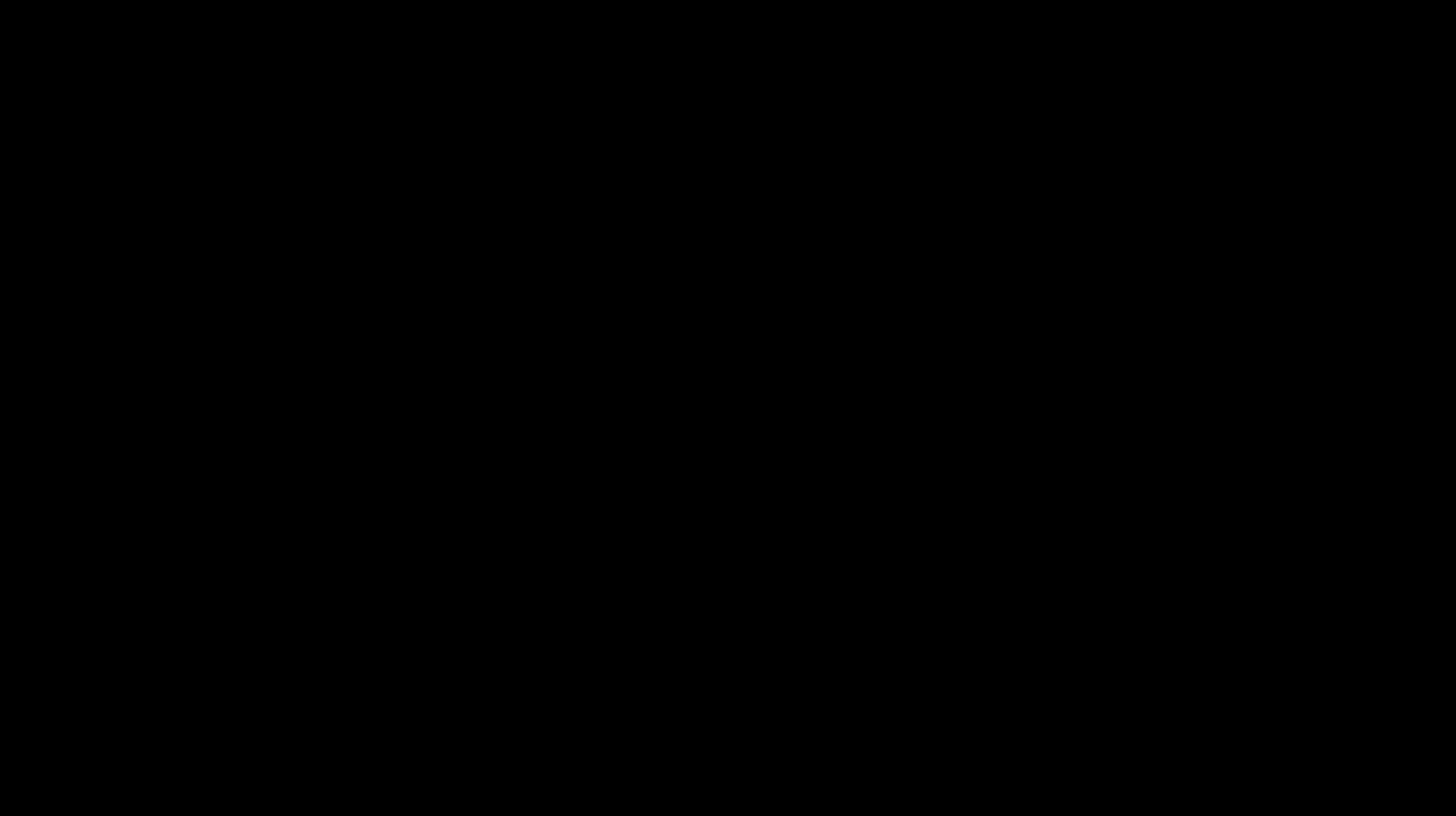




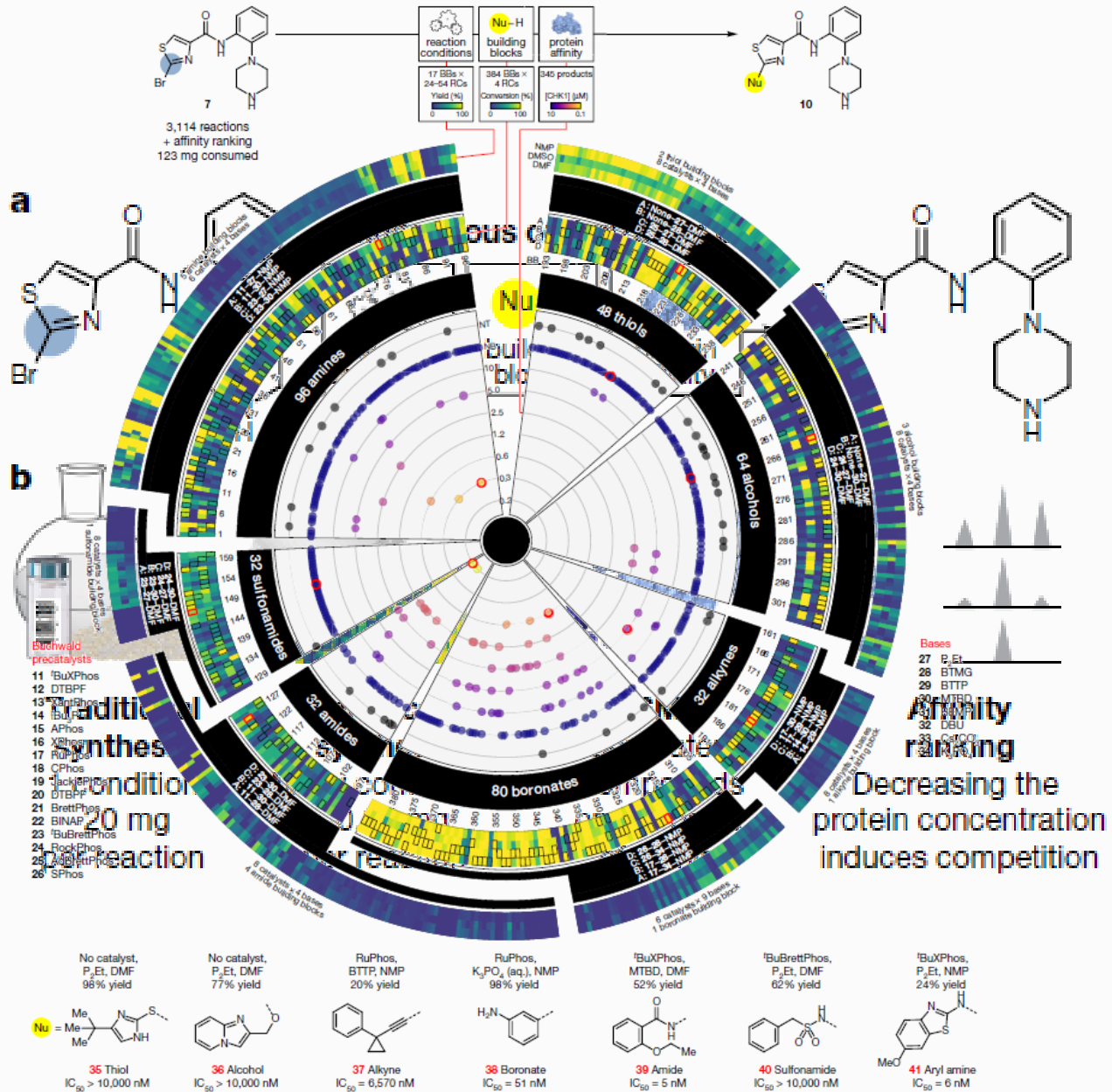
GSK 481



GSK2982772



Σμικρύνοντας-Η φαρμακευτική Χημεία αύριο



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- ✓ Machine learning ρετροσυνθέσεις
- ✓ Μια παλιά ιδέα (1960, Corey)
- ✓ Εφαρμογή στο drug discovery
- ✓ Πνευματική ιδιοκτησία (IP);



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- Αντιδράσεις στο Reaxys (~12,4 εκ αντιδράσεις)
- Αντιδράσεις που δουλεύουν
- 50.000 «κανόνες»

CHEMATICA
A part of the life science business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany

Computer Aided Solutions for your Synthetic Challenges

by **Przybowski Scientific Inventions**

Your Compass to Navigate the Chemical Space

Chemical reaction scheme showing the synthesis of a complex molecule through three steps:

- (4) Starting material: 2-bromo-4-nitrophenol
- (5) Intermediate: 2-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxane
- (6) Final product: 2-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxane-5-carboxylic acid

Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- 36 αντιδράσεις την ημέρα (~10 φορές παραπάνω από άνθρωπο)
- ΑΙ από τυχαίες πρώτες επιλογές
- Ενσωματωμένη ανάλυση

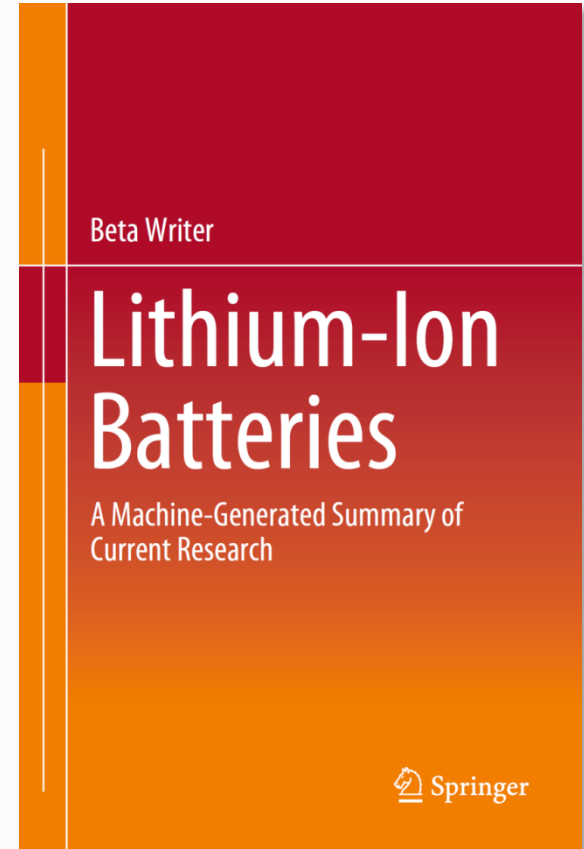


Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

Μπορεί τα ρομπότ να σκοτώσουν την Χημεία;



*επένδυση της start-up Invert Robotics
\$8.8 εκατ για την ανάπτυξη ρομπότ για να
επιβλέπουν επικίνδυνα μέρη των
εργοστασίων*



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο



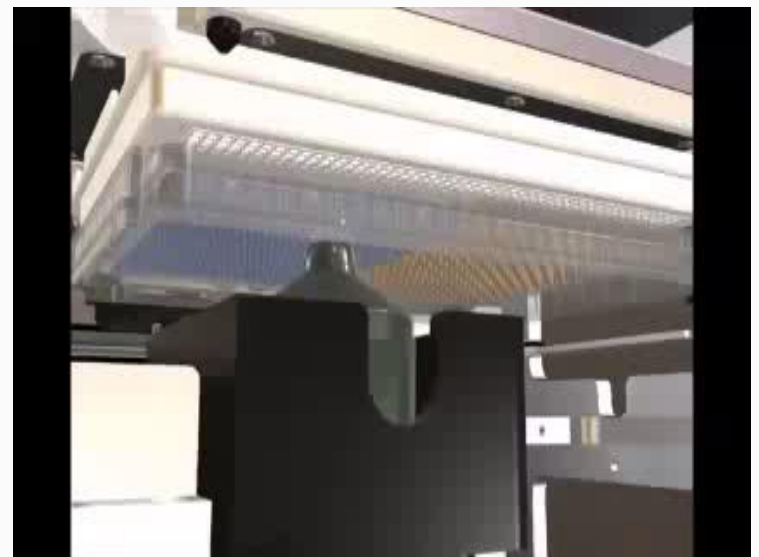
Τεχνητή νοημοσύνη-Η Οργανική Χημεία αύριο



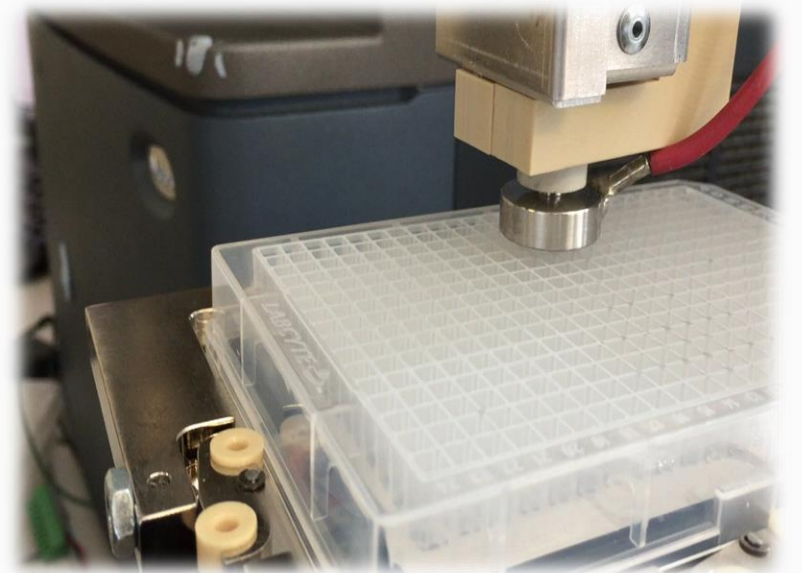
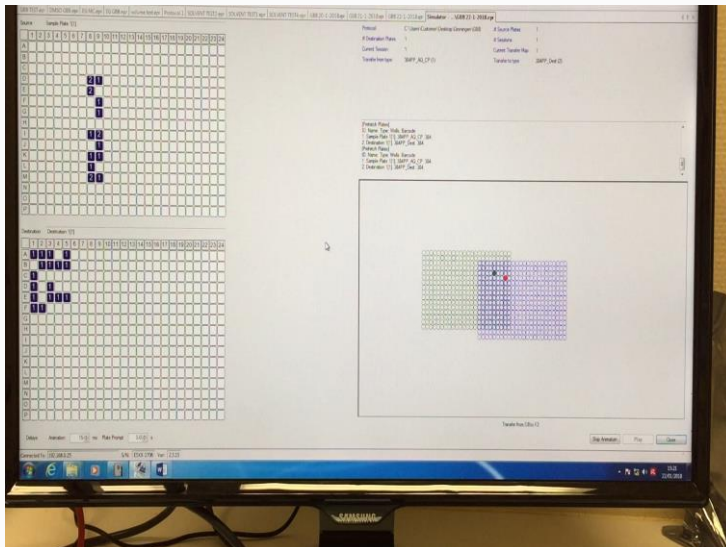
Σμίκρυνση + αυτοματοποίηση → επιτάχυνση

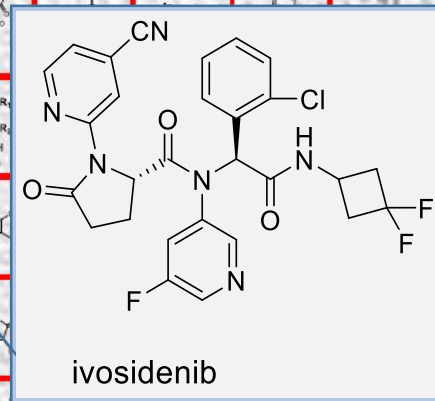
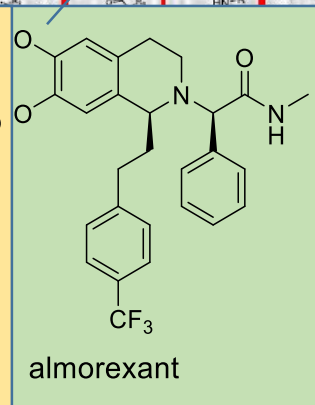
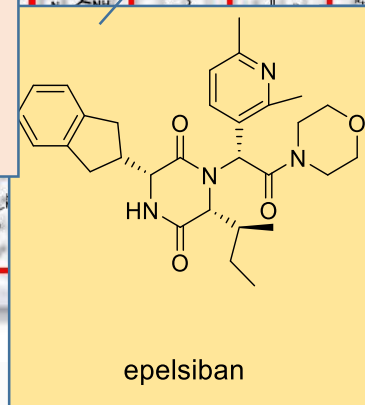
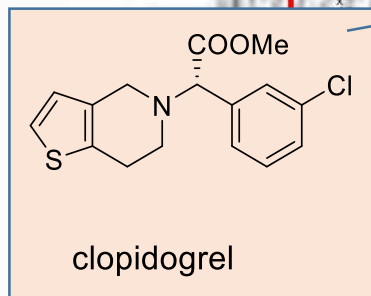
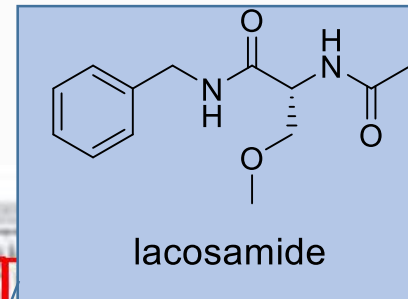
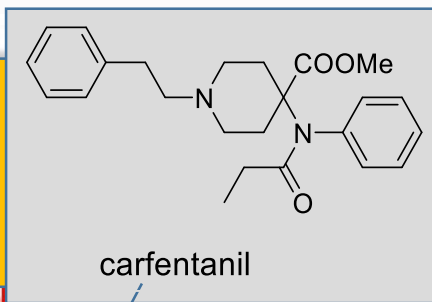
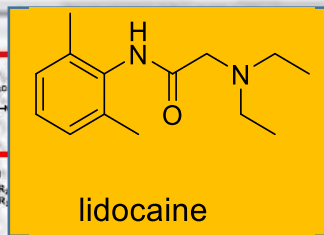
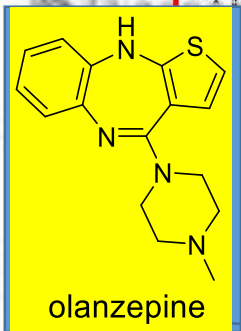


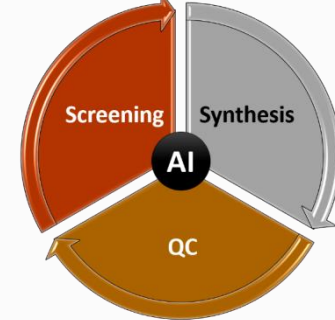
- Ανέπαφη μεταφορά υγρών
- Γρήγορη (>20 Hz)
- Ακριβής
- 2.5 – 25 nL όγκος/σταγόνα
- Επιτρέπει την σύνθεση ~10.000 ενώσεων/ημέρα (1 ένωση/θέση)



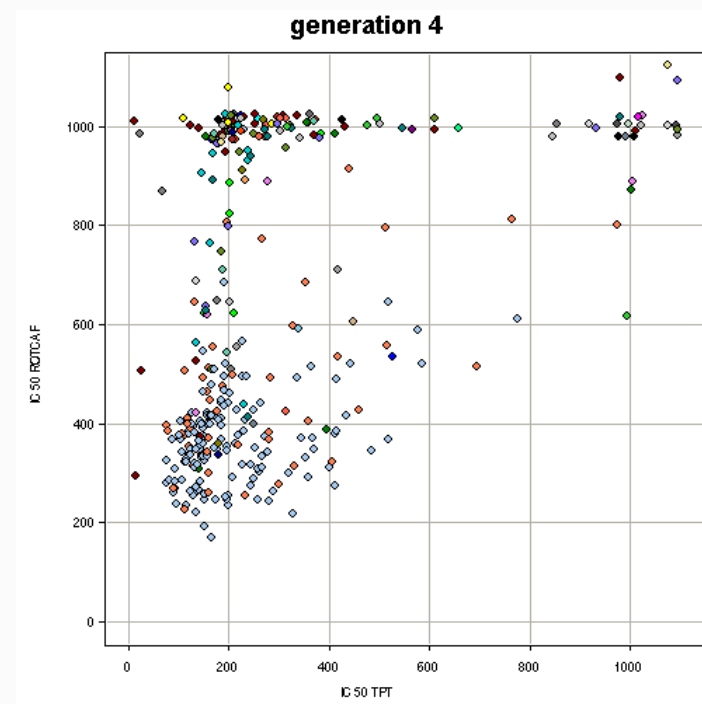
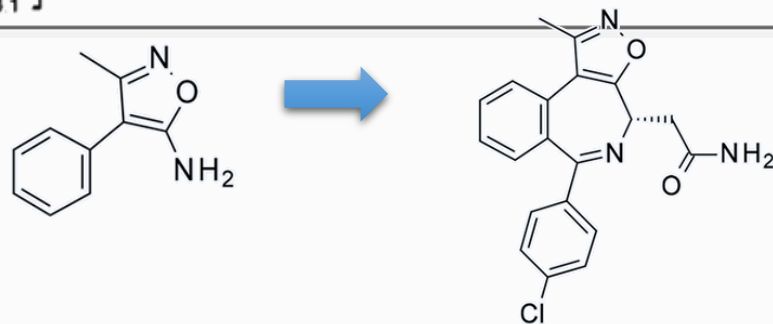
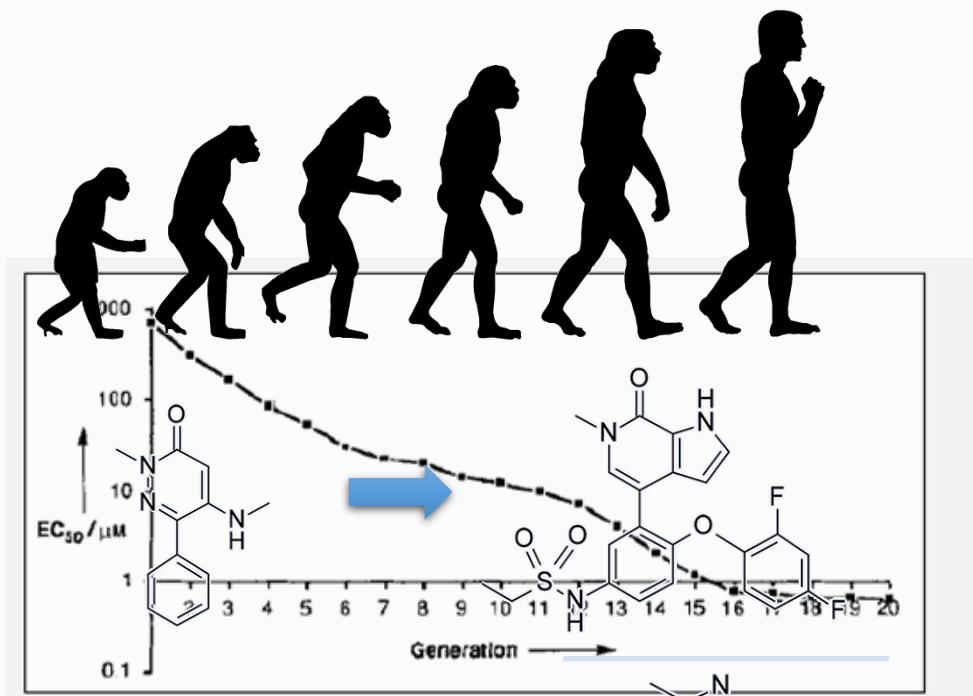
Σμίκρυνση + αυτοματοποίηση → επιτάχυνση





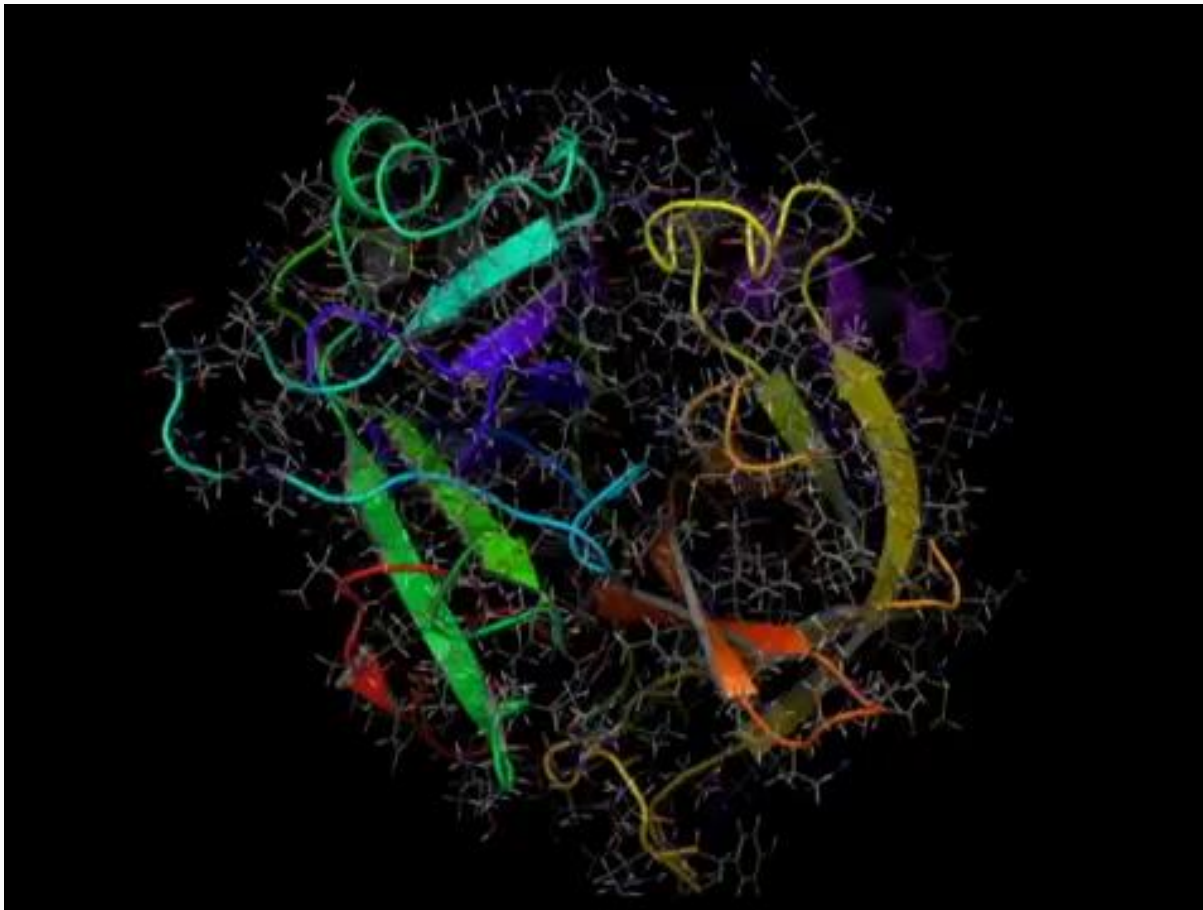


✓ Τεχνητή νοημοσύνη (Hit-2-Lead)-Γενετικός αλγόριθμος



Υπολογιστικές προσεγγίσεις

- ✓ Υπολογιστικές προσεγγίσεις μπορούν να δώσουν νέες ενώσεις-οδηγούς.
- ✓ Docking πειράματα



Target

Ligand

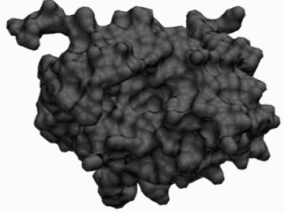
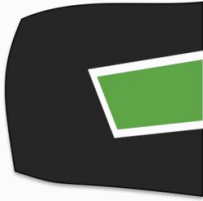
Complex



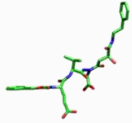
+



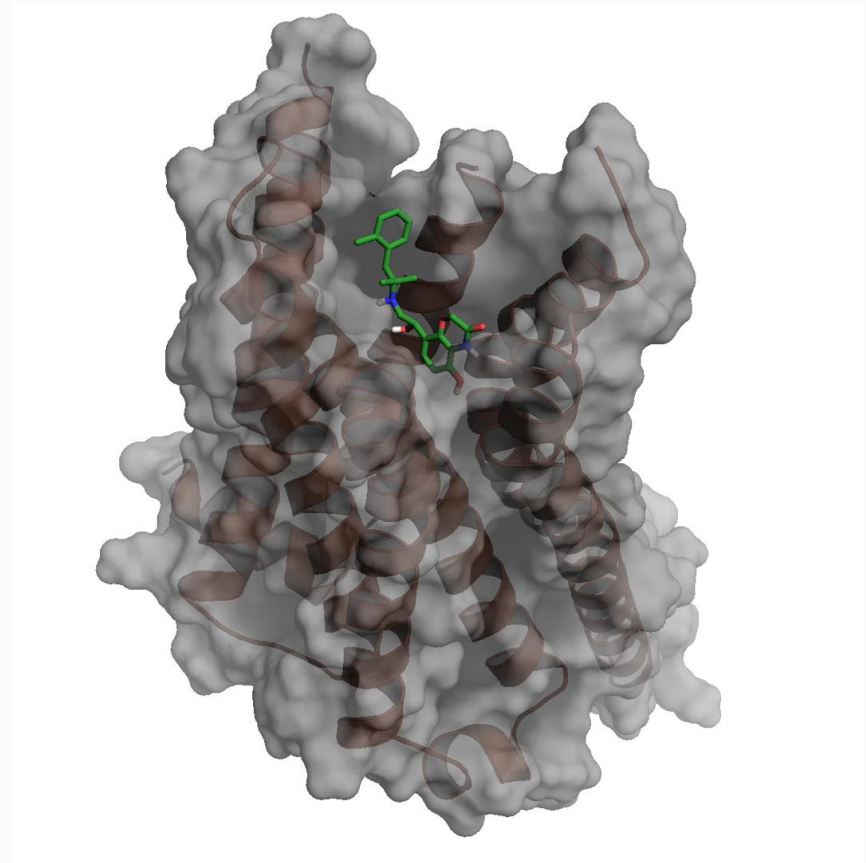
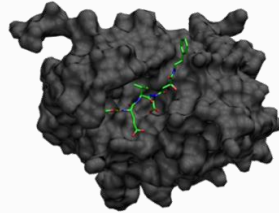
docking



+



docking



Εικονική αξιολόγηση (*Virtual or in-silico screening*)

Συλλογές μικρών μορίων

ZINC Database

~750.000.000 καταχωρήσεις

ZINC Substances Catalogs Tranches Biological More About

ZINC15

Welcome to ZINC, a free database of commercially-available compounds for virtual screening. ZINC contains over 230 million purchasable compounds in ready-to-dock, 3D formats. ZINC also contains over 750 million purchasable compounds you can search for analogs in under a minute.

ZINC is provided by the Institute of Pharmaceutical Chemistry (UCSF). We thank NIGMS for their support.

To cite ZINC, please refer to our 2015 <http://pubs.acs.org/> paper. If you wish to cite our previous paper, please refer to Coleman, *J. Chem. Inf. Model.* 2012, 52, 1234-1241. Shoichet, *J. Chem. Inf. Model.* 2008, 48, 1234-1241.

Getting Started

- [Getting Started](#)
- [What's New](#)
- [About ZINC 15 Resources](#)
- [Current Status / In Progress](#)
- [Why are ZINC results "estimates"?](#)

Ask Questions

You can use ZINC for **general** questions such as

- [How many substances in current clinical trials have PAINS patterns? \(150\)](#)
- [How many natural products have names in ZINC and are not for sale? \(9296\) get them as SMILES, names and calculated logP](#)
- [How many endogenous human metabolites are there? \(47319\) and how many of these can I buy? \(8271\) How many are FDA approved drugs? \(94\)](#)

Explore Resources

Εικονική αξιολόγηση (*Virtual or in-silico screening*)

Συλλογές μακρομοριακών δομών

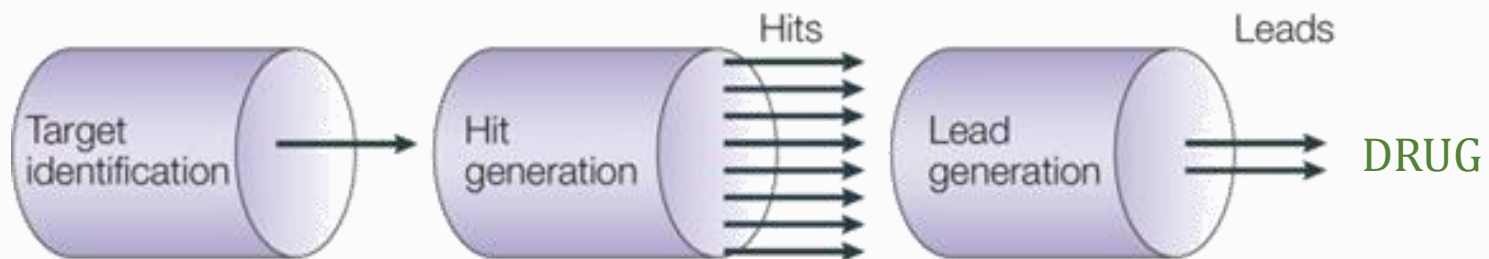
Protein Data Bank

~155.000 καταχωρήσεις

(www.rcsb.org)

The screenshot displays the top section of the RCSB PDB website. At the top is a dark blue navigation bar with the following items: RCSB PDB, Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, and More. Below this is a light blue banner area. On the left, the RCSB PDB logo is shown, along with the text '159881 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education'. To the right of the logo is a search bar with the placeholder text 'Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands'. Below the search bar are links for 'Advanced Search' and 'Browse by Annotations'. At the bottom of the banner are several partner logos: PDB-101, Worldwide PDB, EMDatabank, Nucleic Acid Database, and Worldwide Protein Data Bank Foundation. Below the banner is a row of seven buttons: Structure Summary (highlighted in dark blue), 3D View, Annotations, Sequence, Sequence Similarity, Structure Similarity, and Experiment.

Εικονική αξιολόγηση



Virtual screening

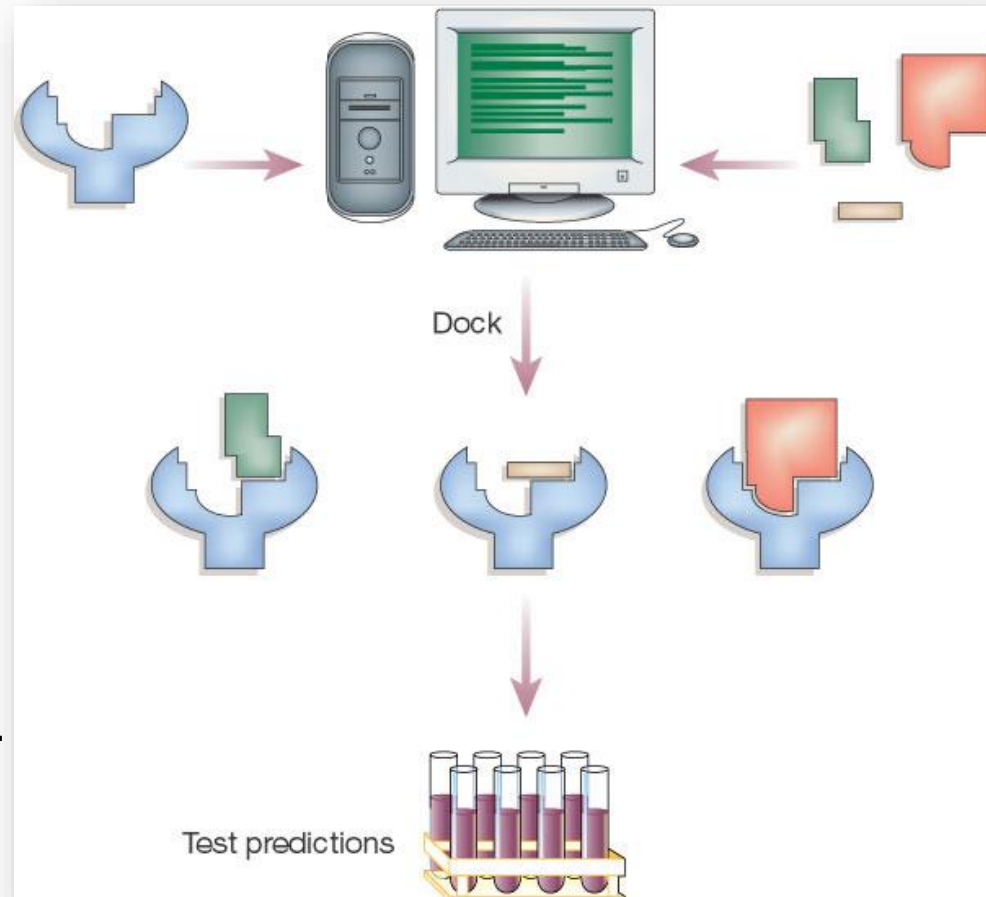
Μέθοδοι βασισμένες στη δομή του στόχου (Structure-based methods)

Μέθοδοι βασισμένες στη δομή του μικρού μορίου (Ligand-based methods)

Εικονική αξιολόγηση

Υπολογιστική προσομοίωση της αξιολόγησης υψηλής απόδοσης (προσομοιωμένο πείραμα).

- ✓ Προσομοίωση αλληλεπιδράσεων φαρμακολογικού στόχου-μικρού μορίου (υπολογισμοί πρόσδεσης).
- ✓ Εκτίμηση της χημικής συγγένειας (ενέργεια αλληλεπίδρασης).
- ✓ Κατάταξη της συλλογής μικρών μορίων (σειρά φθίνουσας συγγένειας).



Εικονική αξιολόγηση

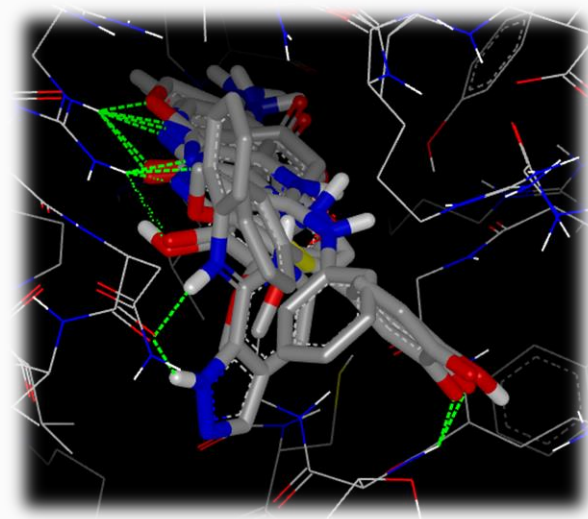
Υπο μελέτη μικρά μόρια

Βήμα 1: Πρόσδεση

Βήμα 2: Αποτίμηση

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{bind}} = & C_{\text{lipo-lipo}} \sum f(r_{lr}) + \\ & C_{\text{hbond-neut-neut}} \sum g(\Delta r) h(\Delta \alpha) + \\ & C_{\text{hbond-neut-charged}} \sum g(\Delta r) h(\Delta \alpha) + \\ & C_{\text{hbond-charged-charged}} \sum g(\Delta r) h(\Delta \alpha) + \\ & C_{\text{max-metal-ion}} \sum f(r_{lm}) + C_{\text{rotb}} H_{\text{rotb}} + \\ & C_{\text{polar-phob}} V_{\text{polar-phob}} + C_{\text{coul}} E_{\text{coul}} + \\ & C_{\text{vdW}} E_{\text{vdW}} + \text{solvation terms} \end{aligned}$$

Κατάταξη μορίων
με βάση χημική
συγγένεια



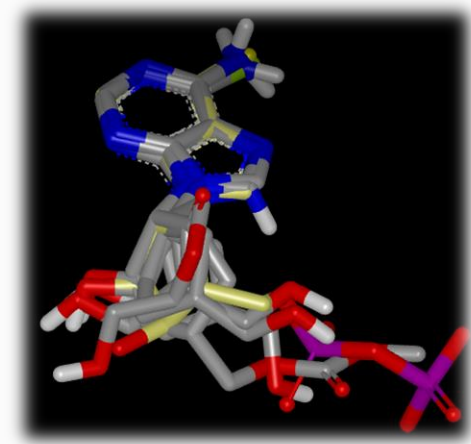
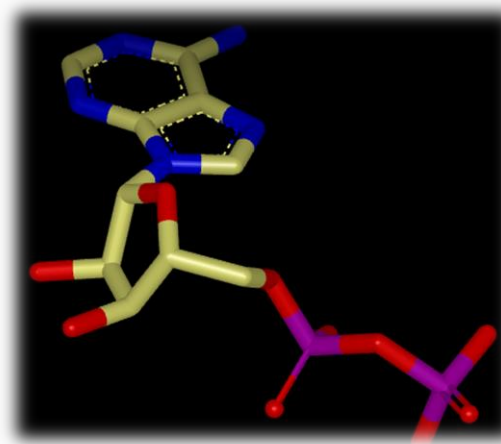
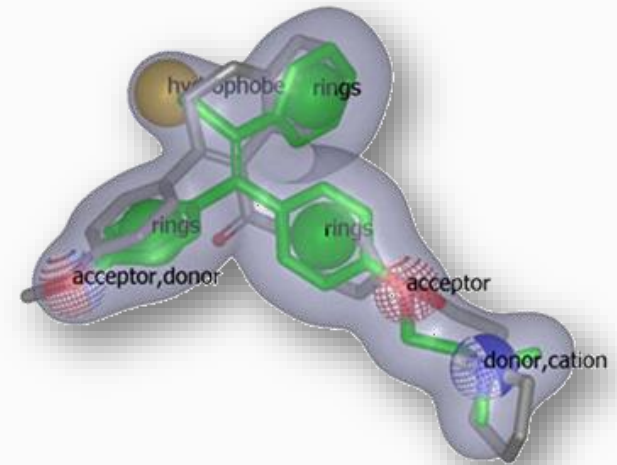
Εικονική αξιολόγηση

Μεθοδολογίες βάσει δομής μικρού μορίου

Σύγκριση ομοιότητας σε τρεις διαστάσεις.

Φαρμακοφορικά σημεία:

- ✓ Δότες και δέκτες δεσμού υδρογόνου.
- ✓ Άτομα με θετικό και αρνητικό ηλεκτροστατικό δυναμικό.
- ✓ Υδρόφοβα άτομα και αρωματικοί δακτύλιοι.



Examples