



Katedra za farmacevtsko kemijo

Strukturno podprto virtualno reševanje

3. vaja pri predmetu Načrtovanje in sinteza učinkovin

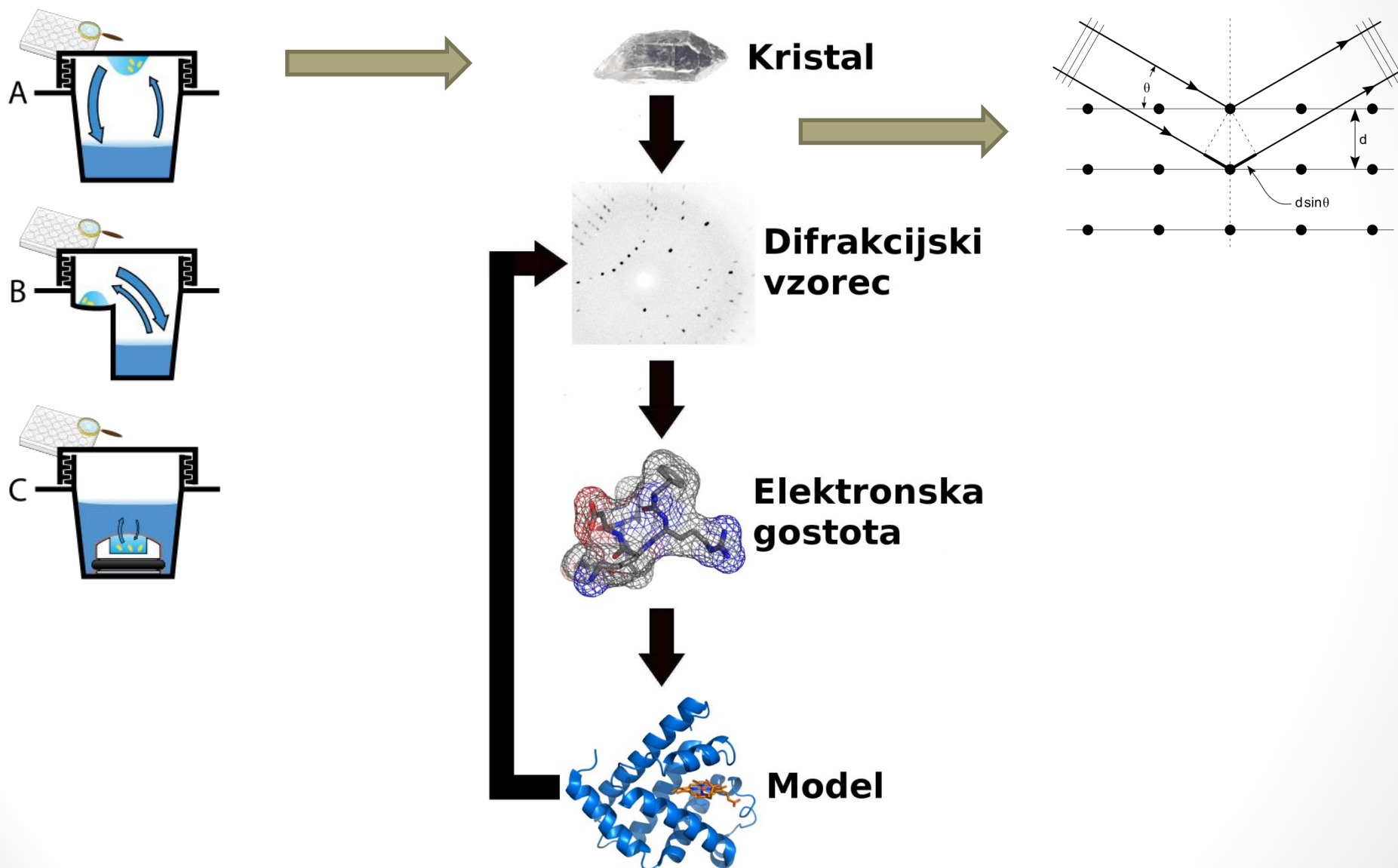
3. Strukturno podprto virtualno rešetanje – **sidranje (docking)**

- Glavni pogoj: **znana 3D struktura tarče**
- Tarča: biološka molekula, ki je udeležena pri nekem patološkem procesu (encim, receptor, DNA, ...)
- 3D strukturo dobimo s pomočjo rentgenske kristalografije, NMR ali homolognega modeliranja
- Večina znanstvenikov jih objavi v Protein Data Bank: www.pdb.org

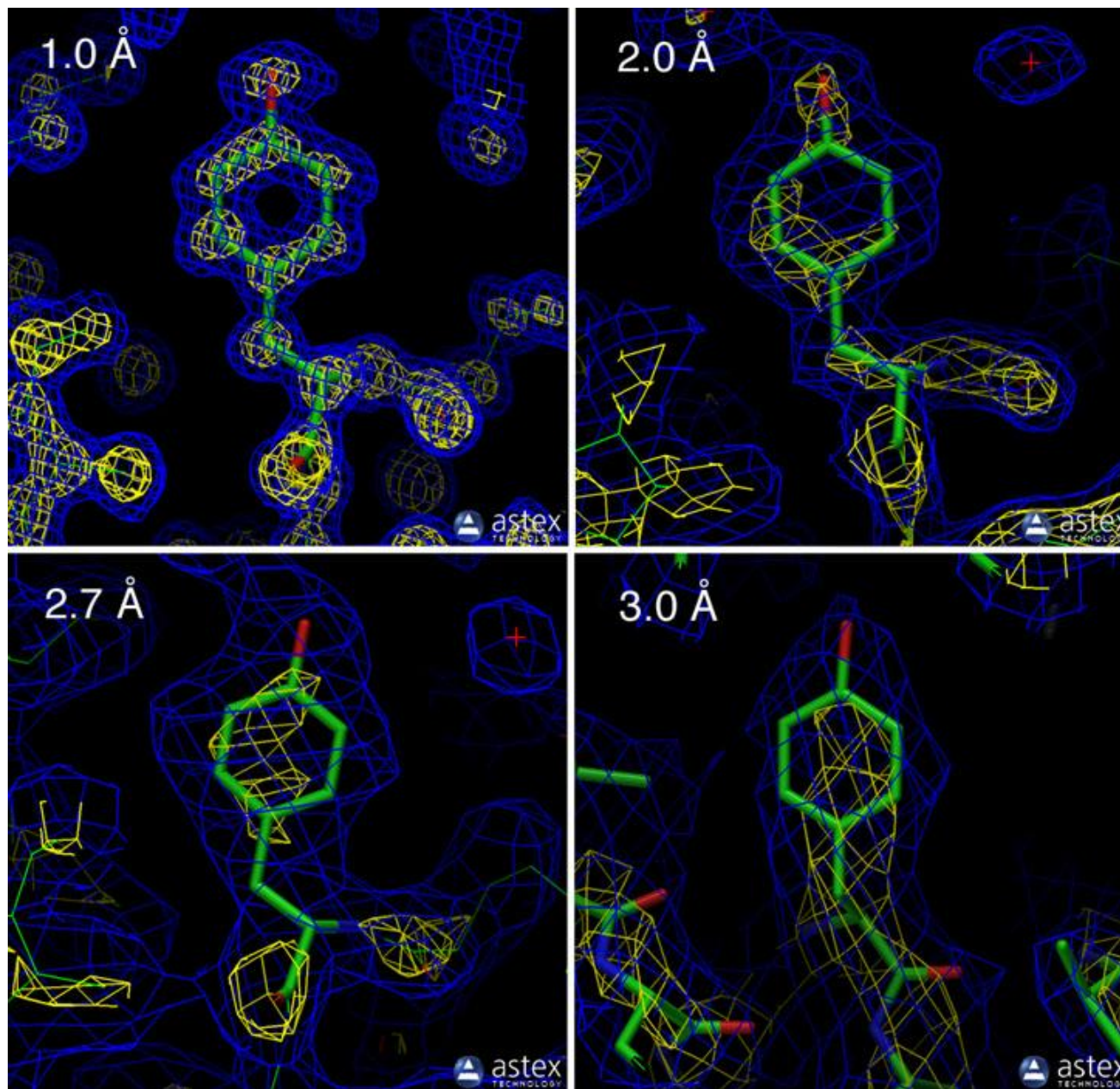
3.1. Rentgenska kristalografija

- Makromolekularna rentgenska kristalografija je metoda, s katero določimo položaj atomov urejenih v kristale in je najpomembnejša metoda za določanje strukture proteinov.
- Kompleksen proces sestavljen iz več korakov:
 - Izolacija proteina
 - Iskanje pogojev kristalizacije
 - Priprava kvalitetnih kristalov
 - Zbiranje podatkov za difrakcijski vzorec
 - Rešitev faznega problema
 - Izgradnja in izboljšava modela

3.1. Rentgenska kristalografija



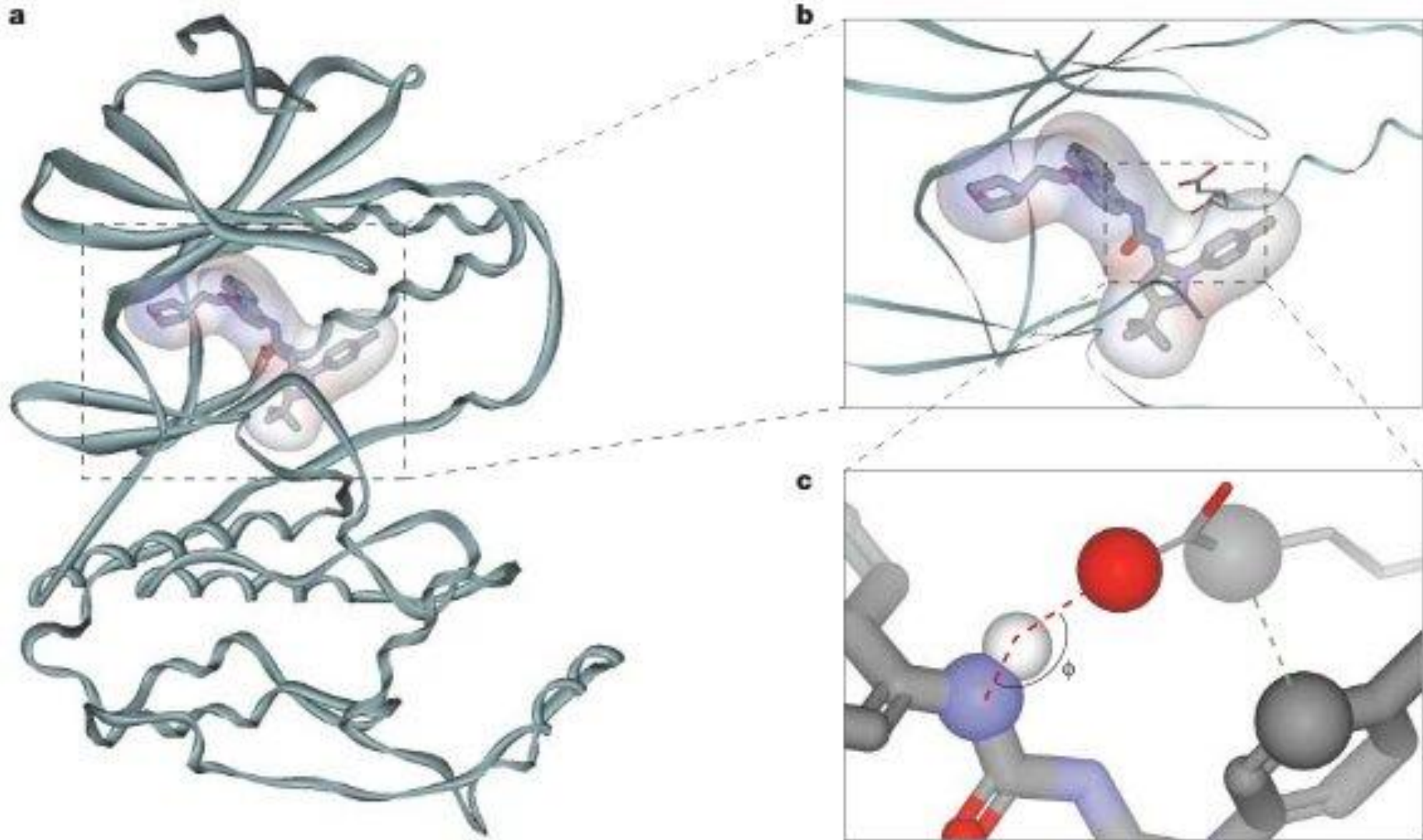
3.1. Ločljivost modela



3.2. Sidranje

- Poleg 3D strukture tarče moramo vedeti tudi, kje na/v tarči se nahaja aktivno mesto (programu moramo običajno povedati, kje je aktivno mesto)
- To informacijo dobimo tako, da vzamemo strukturo tarče z vezanim ligandom

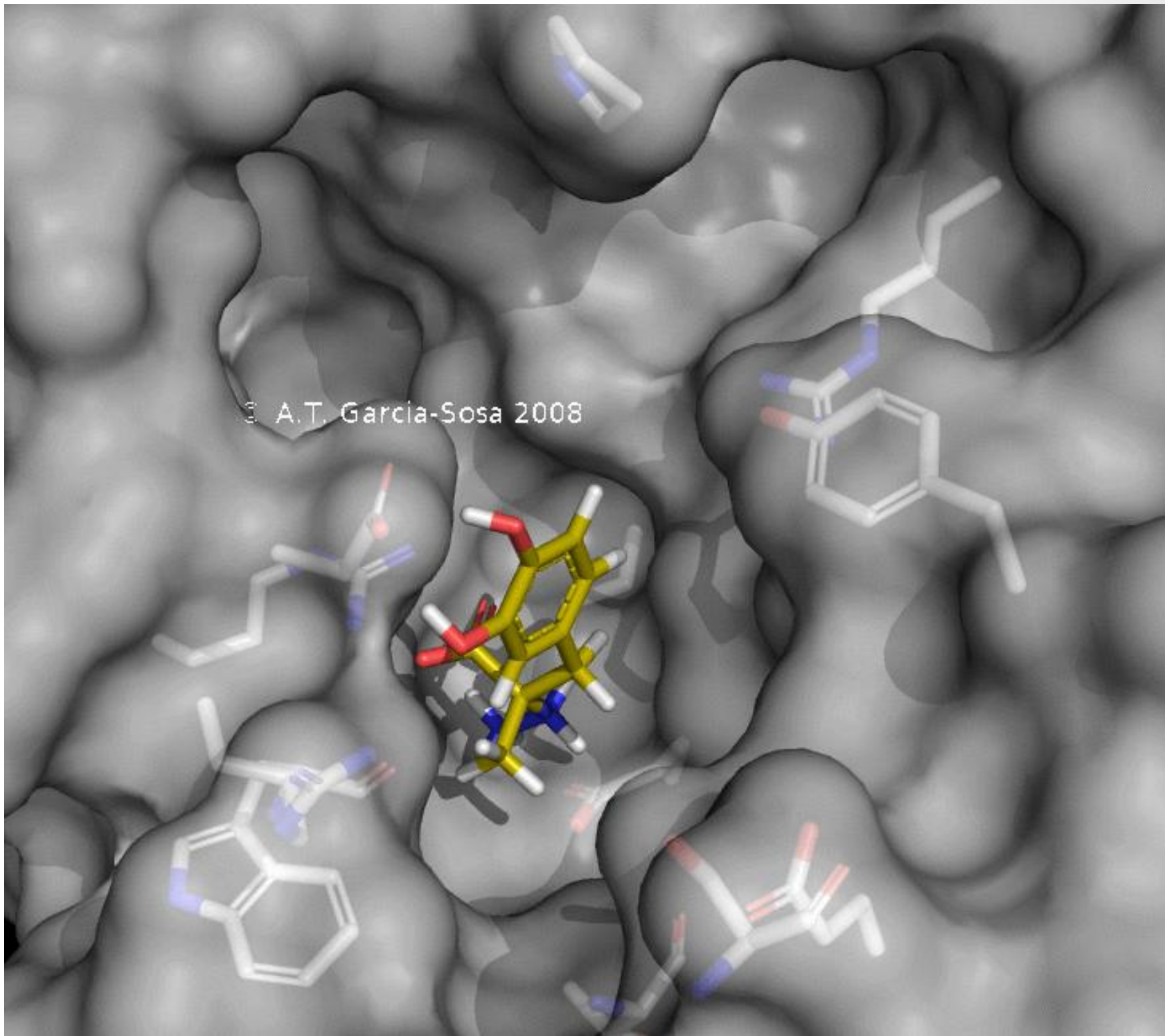
3.2. Sidranje



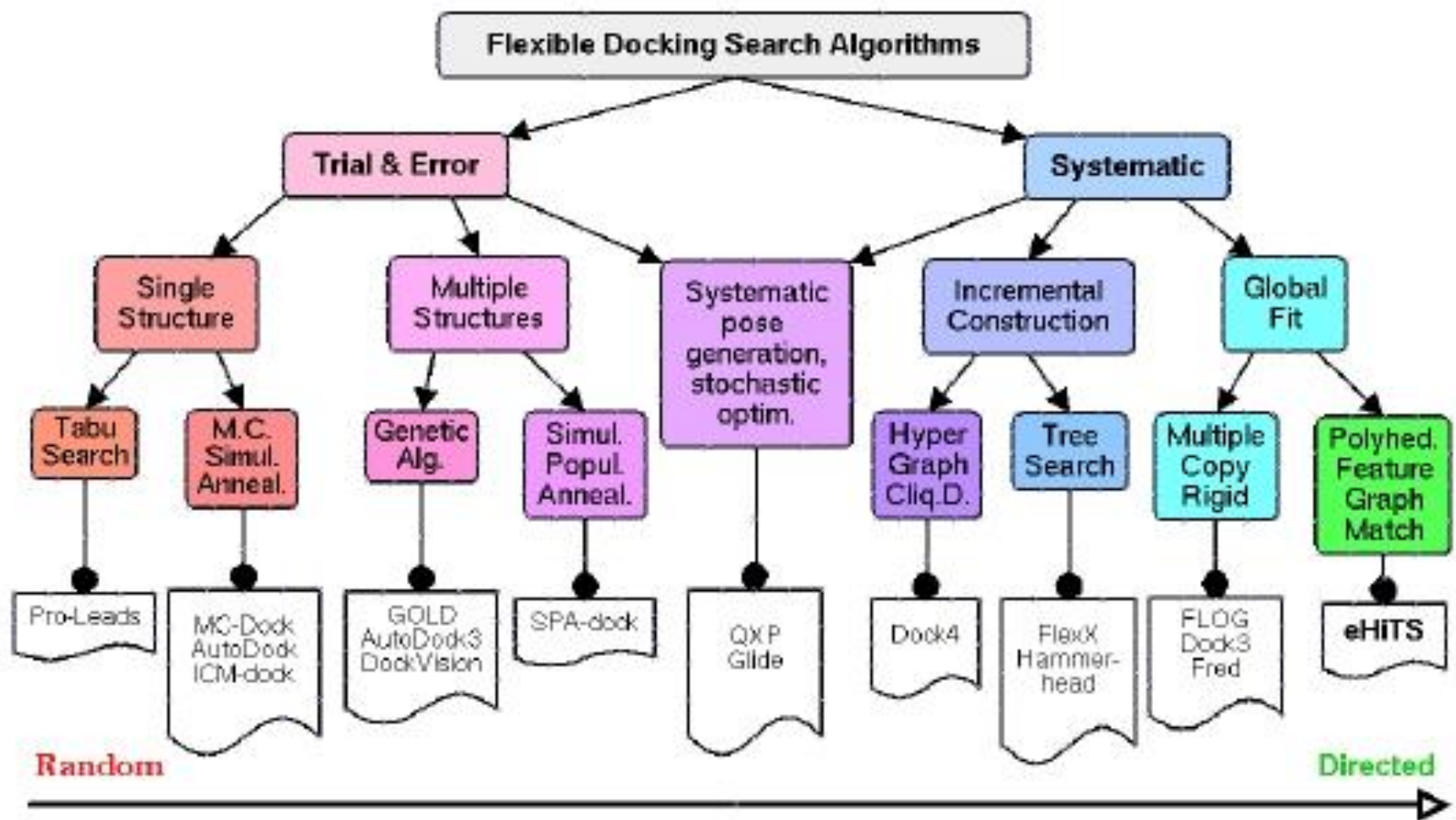
3.2. Sidranje

- Proces sidranja je razdeljen na dva dela:
 - **Postavljanje spojine v aktivno mesto (“poza”)**
 - Spojina je obravnavana fleksibilno
 - Protein je rigidno
 - **Ocena vezavnih energij (cenilne funkcije, “score”)**
- Docking is like going to a club. It’s all about posing and scoring.

© A.T. Garcia-Sosa 2008

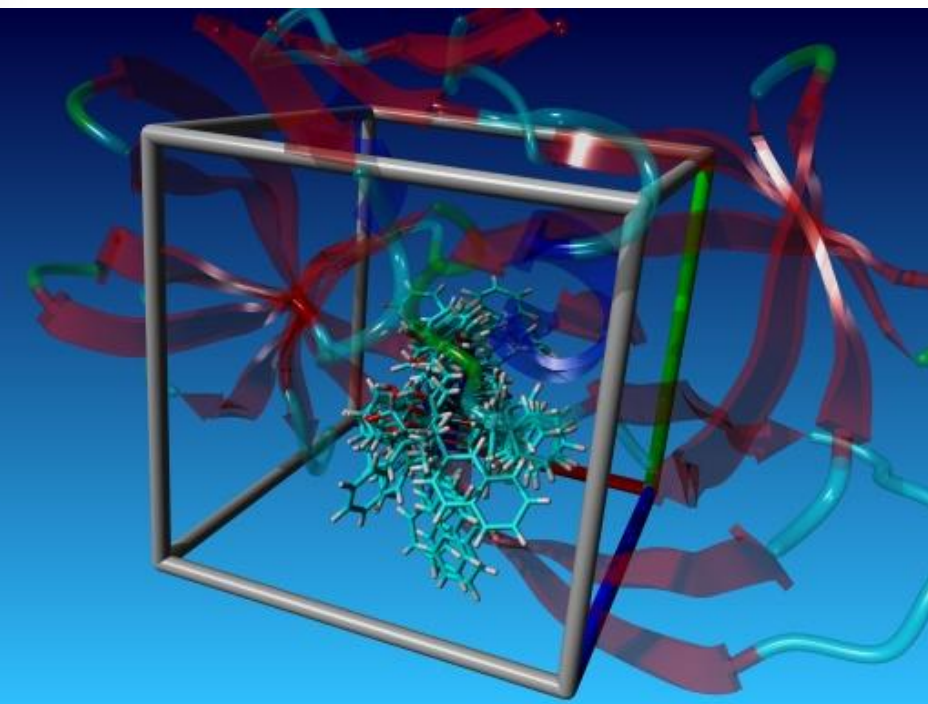


3.2. Sidranje



3.2. Sidranje

- Ko program postavi spojino v aktivno mesto, cenilna funkcija oceni vezavno energijo
- Vezavna energija je sestavljena iz različnih prispevkov:
 - Van der Waalsove interakcije
 - H-vezi
 - Elektrostatske interakcije
 - Solvatacija

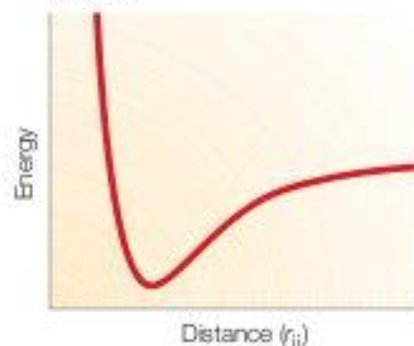


$$\begin{aligned} \Delta G = & \Delta G_{\text{vdW}} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \\ & + \Delta G_{\text{hbond}} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} + E_{\text{hbond}} \right) \\ & + \Delta G_{\text{elec}} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} \\ & + \Delta G_{\text{tor}} N_{\text{tor}} \\ & + \Delta G_{\text{sol}} \sum_{i,c,j} s_i V_j e^{(-r_{ij}^2/2\sigma^2)} \end{aligned}$$

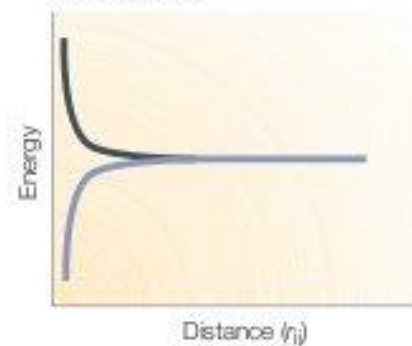
d van der Waals



H-bond



Electrostatic



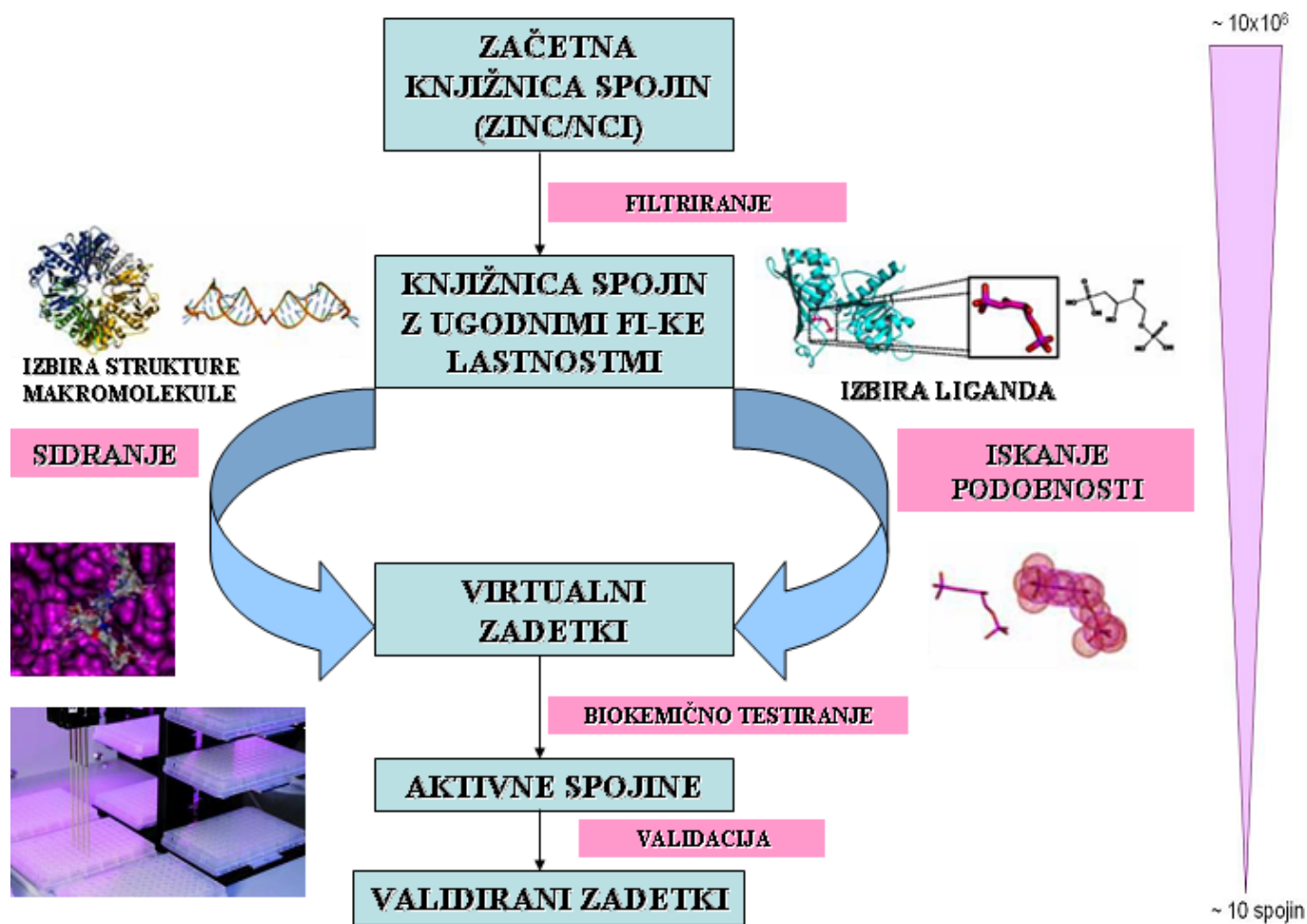
3.2. Sidranje

- Program rangira spojine od tiste, ki ima najboljšo izračunano vezavno energijo, do tiste, ki ima najslabšo
- Najboljših nekaj spojin nato potestiramo še *in vitro*
- Tako nam ni treba *in vitro* testirati vseh spojin iz knjižnice ampak samo tiste, za katere je program predvidel ugodno vezavo

3.2. Sidranje

- Prednosti:
 - Cena
 - Čas
- Slabosti
 - Programi delajo napake in pogosto narobe predvidijo vezavo oz. ocenijo vezavno energijo
- Glavni namen sidranja je, da dobimo obogateno knjižnico, nikakor pa ne moremo pričakovati, da bodo vse spojine aktivne tudi *in vitro*

Povzetek



Analiza vezave učinkovine v aktivno mesto

- Razumevanje aktivnosti, selektivnosti
- Možnosti izboljšanja delovanja
- Kristalografija, NMR, sidranje

- Programi za molekularno grafiko npr: PyMOL

Nastavitve prikaza (eno ali tročrkovne oznake AK)

Osnovni meni

Dostop do čarovnika za merjenje razdalj

AK sekvenca

The screenshot displays the PyMOL Molecular Graphics System interface. At the top is the main menu with options: File, Edit, Build, Movie, Display, Setting, Scene, Mouse, Wizard, Plugin, and Help. Below the menu is a command window showing the results of an alignment command: "ExecutiveAlign: 234 atoms aligned." followed by RMS values for five cycles and the final RMS of 5.802. The main 3D viewer shows a complex protein structure with various colored surfaces and sticks. A command window on the right lists objects and their settings (A, S, H, L, C). At the bottom, a mouse control panel shows settings for 3-button viewing, including rotation, movement, and selection keys.

Odprte molekule/pdb strukture in ostali objekti

Nastavitve prikaza:

A: Dejanja (Action) – npr.: align

S: Show – krmilimo prikaz

H: Hide - Izklapljammo elemente prikaz

L: Label – Vklop oznak

C: Color – Krmiljenje barv

Razlaga funkcij miške

Vklop/izklop prikaza AK sekvence