

3D-QSAR modelovanje i analiza farmakofore

Full text data, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by

provided by FarFar - Repository of the Faculty of Pharmacy, University

**Mirjana Antonijević, Katarina Nikolić*, Jelica Vučićević,
Slavica Oljačić i Danica Agbaba**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju,
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Katarina Nikolić

Tel: +381-11-3951-259, Mob: +381-63-84-30-677. Fax: +381-11-3974-349

e-mail: knikolic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Formiranjem statistički pouzdanog 3D-QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships*) modela omogućeno je definisanje strukture farmakofore antagonista serotoninskih 5-HT_{2A} receptora i selekcija ključnih molekularnih determinanti za dizajn novih antagonista serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. 3D-QSAR studija je primenjena na seriji od 50 antagonista serotoninskih 5-HT_{2A} receptora koji su podeljeni na trening set od 33 molekula i test set od 14 molekula. Trening set je korišćen za formiranje 3D-QSAR modela, dok je test set primenjen za validaciju modela. Za ovu 3D-QSAR studiju je upotrebljen *Pentacle 1.07* program.

Izračunati validacioni i statistički parametri 3D-QSAR modela ($R^2=0,96$; $Q^2=0,75$; $RMSEE=0,211$), kao i parametri eksterne validacije na test setu ($R^2_{pred}=0,51$; $RMSEP=0,558$), ukazuju na pouzdanost i dobru moć predviđanja izabranog 3D-QSAR modela. Na osnovu najuticajnijih varijabli izabranog 3D-QSAR modela definisana je struktura farmakofora za antagonističko dejstvo na serotoninskim 5-HT_{2A} receptorima: donor i akceptor vodonične veze na rastojanju od 10,4A-10,8A (v495: O-N1); karbonilni kiseonik i sterna centar na rastojanju od 14,8A-15,2A (v640: N1-TIP); hidrofobni centar i donor vodonične veze na rastojanju od 3,2A-3,6A (v276: DRY-O); dva sterna centra na rastojanju od 18,8A-19,2A (v248: TIP-TIP).

Ključne reči: 3D-QSAR, antagonisti, 5-HT_{2A}receptori, farmakofora.

1.Uvod

Ranija istraživanja su pokazala da se dejstva serotonina, (*5-HT*), ne odvijaju preko istog tipa receptora. Detaljnijim studijama je utvrđeno da postoji sedam glavnih tipova serotoninskih receptora, 5-HT_{1-7} od kojih se tipovi 1, 2 i 5 dalje dele na podtipove [1].

5-HT_{2A} serotoninski receptori pripadaju G-protein receptorima, tačnije *Gq* receptorima koji nakon vezivanja agoniste aktiviraju fosfolipazu C koja hidrolizuje fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat na diacilglicerol (DAG) i inozitol-trifosfat. DAG deluje kao sekundarni glasnik i aktivira protein kinazu C koja zajedno sa inozitol-trifosfatom fosforiliše ciljne proteine. Njihovom aktivacijom dolazi do ekscitacije neurona [1].

5-HT_{2A} receptori se nalaze u centralnom nervnom sistemu (CNS), perifernom nervnom sistemu (PNS), na glatkoj muskulaturi, trombocitima, želucu. Efekti *5-HT* na glatkoj muskulaturi i trombocitima, što je poznato već godinama, odvijaju se posredstvom 5-HT_{2A} receptora. Takođe, halucinogeni efekti koje ostvaruje dimetilamid lizerginska kiselina (LSD) posredovani su ovim tipom receptora. [1]. Uloga *5-HT* receptora u normalnim fiziološkim procesima je verovatno manja, ali on postaje mnogo važniji u patološkim uslovima kao što su migrena, astma, karcinoidni tumori, vaskularna tromboza, šizofrenija, depresija, anksioznost [1].

Utvrđeno je da antagonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora deluju anksiolitički i antimigrenozno, a efikasni su i u kontroli nekih simptoma karcinoidnog sindroma. Mnogi atipični antipsihotici, pored dejstva na dopaminske receptore, ispoljavaju i antagonističku aktivnost na 5-HT_{2A} receptorima, a i sam serotonin ima modulatorni efekat na dopaminergičke puteve. Atipični antipsihotici, za razliku od drugih antipsihotika, u manjoj meri dovode do pojave ekstrapiramidalnog sindroma (npr. hlorpromazin, klozapin, risperidon, kvetiapin) [1]. Postoji mnogo teorija o tome koji je inicijalni događaj koji dovodi do nastanka migrene, a jedna od njih je abnormalno nervno pražnjenje, koje može biti inicirano emocionalnim ili biohemijskim poremećajem. Aktivacijom 5-HT_{2A} receptora dolazi do oslobađanja azot-monoksida koji dovodi do dilatacije ekstracerebralnih krvnih sudova i senzitivizacije senzornih nervnih završetaka. Kao posledica toga, oslobađaju se neuropeptidi koji dovode do neurogene inflamacije i pojave migrene. Dodatni dokaz ovoj teoriji jeste činjenica da u urinu ovih pacijenata postoji povećanje glavnih metabolita serotonina *5-HIAA* (*5*-hidroksi-3-indol sirćetna kiselina), dok koncentracija serotonina u krvi opada, verovatno usled pražnjenja trombocita. Antagonisti 5-HT_{2A} receptora (metizergid, ciproheptadin) se primenjuju u profilaksi migrene. Karcinoidni sindrom je retko oboljenje koje je udruženo sa malignim tumorom enterohromafinih ćelija. Tumor luči različite hormone od kojih je serotonin najvažniji. Sindrom se dijagnostifikuje merenjem ekskrecije *5-HIAA* u urinu, čija je vrednost čak 20 puta povećana. Antagonisti 5-HT_{2A} receptora, kao što su

metizergid i ciproheptadin, efikasni su u kontroli nekih od simptoma karcinoidnog sindroma [1].

Pregledom literature nisu nađeni podaci o 3D-QSAR analizi i studiji farmakofore antagonista serotoninskih 5-HT_{2A} receptora koji uključuju set strukturno različitih antagonista 5-HT_{2A} receptora. Strukturna različitost i širok opseg aktivnosti ovih antagonista omogućava dobru primenljivost formiranog 3D-QSAR i farmakofornog modela. Glavni ciljevi izvedene 3D-QSAR i farmakoforne studije su bili da se identifikuju najznačajnije molekulske determinante koje utiču na antagonističku aktivnost na 5-HT_{2A} receptorima, razvoj predvidivog i robusnog 3D-QSAR modela, kao i predlaganje strukturnih modifikacija za dalji dizajn novih antagonista serotoninskih 5-HT_{2A} receptora.

2. Materijal i metode

Serijski od 50 jedinjenja, sa eksperimentalnom antagonističkom aktivnošću na serotoninske 5-HT_{2A} receptore, je preuzeta iz ChEMBL baze podataka (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), koja prikazuje podatke iz literature [2-4]. Početna serija ispitivanih jedinjenja je podeljena na test set sačinjen od 14 jedinjenja (Tabela I) i trening set koji se sastojao od 33 jedinjenja (Tabela II).

Tabela I - Prikaz test seta i njihovih aktivnosti

Table I – Activities and compounds from test set

Molekul	pIC _{50exp}	pIC _{50pred}
CHEMBL1222552	5,007	6,150
CHEMBL1222692	6,300	6,455
CHEMBL1222693	6,400	7,290
CHEMBL1222762	7,200	6,746
CHEMBL1276860	6,200	6,389
CHEMBL1277034	7,300	7,213
CHEMBL1277125	6,400	6,942
CHEMBL1277216	6,500	6,766
CHEMBL1277311	7,000	7,224
CHEMBL1277312	7,500	7,143
CHEMBL18972	8,611	8,512
CHEMBL1222625	6,700	7,759
CHEMBL1277678	7,300	6,746
CHEMBL1278020	6,400	6,418
$R^2_{PRED} = 0,51$		RMSEP = 0,558

Tabela II- Prikaz trening seta i njihovih aktivnosti;**Table II-** Activities and compounds from training set;

Molekul	pIC₅₀exp	pIC₅₀pred
CHEMBL1222553	6,500	6,575
CHEMBL1222554	7,100	7,308
CHEMBL1222624	7,400	7,313
CHEMBL1222694	6,900	6,946
CHEMBL1222695	7,300	7,479
CHEMBL1222764	6,600	6,755
CHEMBL1276859	5,914	6,240
CHEMBL1276947	7,500	7,725
CHEMBL1276948	7,800	7,965
CHEMBL1277035	7,300	7,121
CHEMBL1277584	7,200	7,065
CHEMBL1277585	6,200	6,320
CHEMBL1277679	7	6,851
CHEMBL1277769	6,417	6,199
CHEMBL1277770	7,100	7,136
CHEMBL1277854	7,100	7,200
CHEMBL1277854	7,100	7,200
CHEMBL1277935	6,900	6,998
CHEMBL1278019	7,100	7,064
CHEMBL1278021	5,400	5,771
CHEMBL1278112	7,00	7,071
CHEMBL1278114	6,800	6,828
CHEMBL1278115	5,700	5,526
CHEMBL1278116	7,900	7,944
CHEMBL1278201	7,700	7,455
CHEMBL1278202	7,900	7,391
CHEMBL1277217	6,400	6,422
CHEMBL1277126	7,600	6,906
CHEMBL1277401	6,400	6,418
CHEMBL1277491	6,900	6,854
CHEMBL42	8,040	8,185
CHEMBL6437	8,090	8,152
CHEMBL74355	10	9,962
CHEMBL560177	6,200	6,142
$R^2 = 0,96$	$Q^2 = 0,75$	RMSEE = 0,211

Podela jedinjenja u trening i test set izvršena je tako što su sva ispitivana jedinjenja prvo grupisana prema opadajućoj vrednosti aktivnosti, a potom je svako treće jedinjenje izabrano u test set, dok su preostala jedinjenja upotrebljena za formiranje trening seta. Tri jedinjenja čije su karakteristike značajno odstupale u odnosu na ostala ispitivana jedinjenja su isključena iz studije i nisu korišćena u daljoj analizi. Izbačena su jedinjenja CHEMBL1201756 i CHEMBL1222763, koja se na PCA (Principal Component Analysis) grafiku nalaze grupisani daleko od ostalih jedinjenja trening i test seta, kao i jedinjenje CHEMBL1278113 zbog svoje strukturne različitosti u odnosu na data set (jedina struktura sa karboksilatnim anjonom u meta položaju piperazina). Na ovaj način je postignuto da komponente i trening i test seta pokrivaju širok opseg aktivnosti.

Sva jedinjenja koja su korišćena u QSAR analizi su testirana istim eksperimentalnim metodama na 5-HT_{2A} receptorima, pri čemu je njihova aktivnost izražena kao IC₅₀ vrednost. Negativan logaritam IC₅₀ vrednosti (pIC₅₀) je korišćen kao zavisno promenljiva, Y-varijabla (Slika 2.). Širok opseg aktivnosti (pIC₅₀: 5,007-10,000) i strukturna različitost jedinjenja su osigurale dobar kvalitet i široku primenu domena formiranog 3D-QSAR modela.

Za sve ispitivane strukture definisani su dominantni oblici na fiziološkoj pH vrednosti 7,4 pomoću *Marvin Sketch 5.5.1.0* programa [5]. U sledećem koraku dominantni oblici su optimizovani pomoću semiempirijske *PM3 (Parameterized Model revision 3)* metode [6,7] upotrebom *Gaussian 98* softvera [8], u okviru *Chem3DUltra 7* programa [9]. 3D-QSAR model je formiran primenom *Pentacle* programa [10]. *Pentacle* vrši proračun GRID nezavisnih deskriptora (GRIND i GRIND2) iz oblasti molekulskih interakcija (MIFs). MIFs se računaju primenom 4 različite hemijske probe: *O probe* (simulira karbonilni kiseonik i predstavlja grupe koje su akceptori vodonične veze), *DRY probe* (simulira grupe koje ostvaruju hidrofobne interakcije sa ligandom), *NI probe* (simulira amidni azot, predstavlja grupe donore vodonične veze), i *TIP probe* (simulira grupe koje ostvaruju sterne interakcije sa ligandom). *GRID* rezolucija je podešena na 0,5 Å. Za izolovanje najrelevantnijih regiona koji predstavljaju željene interakcije između probe i liganda primenjuje se *ALMOND algoritam* pri čemu je broj filtriranih čvorova bio 100 sa 50% relativne težine. *GRIND deskriptori* su izračunati primenom *CLACC algoritma* [11] korišćenjem auto- i kros-korelacije između čvorova, sa opsegom ravnjanja od 0,8. Rezultati ove analize su prikazani kao korelogrami koji odgovaraju parovima čvorova iste ili različite probe (Tabela III).

Tabela III -Pozitivne i negativne varijable formiranog 3D-QSAR modela.**Table III** -Summary of most important favorable and unfavorable variables

Varijabla	Rastojanje	Korelogram	PLS koeficijent	Komentar
627	9.6A- 10A	N ₁ -TIP	-0,341	Akceptor vodonične veze i sterni centar;
300	12.8A– 13.2A	DRY-O	-0,488	Hidrofobni region i donor vodonične veze;
276	3.2A- 3.6A	DRY-O	0,321	Hidrofobni region i donor vodonične veze; hidrofobni region fluorobenzena i –NH grupa piperidina
370	14A- 14.4A	DRY-N ₁	-0,458	Hidrofobni region i akceptor vodonične veze; 1,2-dimetilkatehol i -NH grupa piperidina
495	10.4A- 10.8A	O-N ₁	0,563	Donor i akceptor vodonične veze; NH grupa piperidina i –OCH ₃ grupa 1,2-dimetilkatehola
248	18.8A- 19.2A	TIP-TIP	0,414	Dva sterna centra; između fluorobenzena i 1,2-dimetilkatehola
640	14.8A- 15.2A	N ₁ -TIP	0,665	Akceptor vodonične veze i sterni centar;
233	12.8A- 13.2A	TIP-TIP	0,385	Dva sterna centra; fluorobenzen i azota piperidina
243	16.8A- 17.2A	TIP-TIP	-0,259	Dva sterna centra;
147	5.2A- 5.6A	N ₁ -N ₁	-0,372	Dva akceptora vodonične veze;; dve –OCH ₃ grupe 1,2-dimetilkatehola

Izračunati GRIND deskriptori ispitivanih liganada su analizirani u odnosu na Y-varijablu (pIC₅₀) primenom *PLS regresionog (Partil Least Squares Regression)* metoda. PLS regresija je generalizacija linearne regresije koja koristi princip unakrsne validacije da proceni kapacitet predviđanja 3D-QSAR modela [12]. Inicijalna grupa GRIND deskriptora se redukuje primenom metode najmanjih kvadrata (*FFD*) *GOLPE (Generating Optimal Linear PLS Estimations)* [13] da bi obuhvatala samo najznačajnije varijable. Nakon što se primenom metode najmanjih kvadrata smanji inicijalni broj deskriptora, formira se novi 3D-QSAR model primenom PLS metode i računaju se njegovi statistički parametri. Na osnovu izračunatih statističkih parametara R^2 , Q^2 , $RMSEE$ (*Root Mean Square Error of Estimation*) za trening set, i $RMSEP$ (*Root Mean Square Error of Prediction*) i R^2_{pred} za test set, izabran je optimalni 3D-QSAR model sa 156 varijabli i pet PLS komponenti (latentne varijable, LV).

Za inicijalnu validaciju 3D-QSAR modela, izračunati su i primenjeni parametri kao što su validacioni regresioni faktor unakrsne validacije (Q^2) i predviđena rezidualna suma kvadrata (*PRESS*). *PRESS* parametar se računa primenom pristupa izostaviti-jedan (*leave-one-out (LOO)*) tako što se svako jedinjenje ukloni jednom iz trening seta, što rezultuje formiranjem novog modela koji se koristi da predvidi Y-vrednost izostavljenog jedinjenja. [13]. Nakon što sva jedinjenja budu uklonjena jednom iz trening seta, kvadratni zbir razlika između posmatranih i LOO-predviđenih Y-vrednosti ($e_{(i)}$) (*PRESS*) računa se pomoću jednačine (1).

$$PRESS = \sum_{i=1}^n e_{(i)}^2 \quad (1)$$

Moć predviđanja i robusnost 3D-QSAR modela je procenjena na osnovu RMSEE i Q^2 parametara prikazanih jednačinama (2) i (3).

$$RMSEE = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (2)$$

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SST_0} \quad (3)$$

gde je SST_0 -Varijacija, ukupni zbir kvadrata.

Za dobar 3D-QSAR model vrednost Q^2 parametra treba da bude veća od 0,5 [15]. Visoke vrednosti R^2 i Q^2 parametara su neophodne, ali finalna procena pouzdanosti predviđanja formiranog 3D-QSAR modela se bazira na eksternoj validaciji, evaluacijom aktivnosti jedinjenja test seta [16].

Test set koji se sastojao od 14 molekula je korišćen za eksternu validaciju i izračunavanje korena srednje kvadratne greške predviđanja (RMSEP) (jednačina (4)) i koeficijenta korelacije za test set (R^2_{pred}) (jednačina (5)).

$$RMSEP = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (4)$$

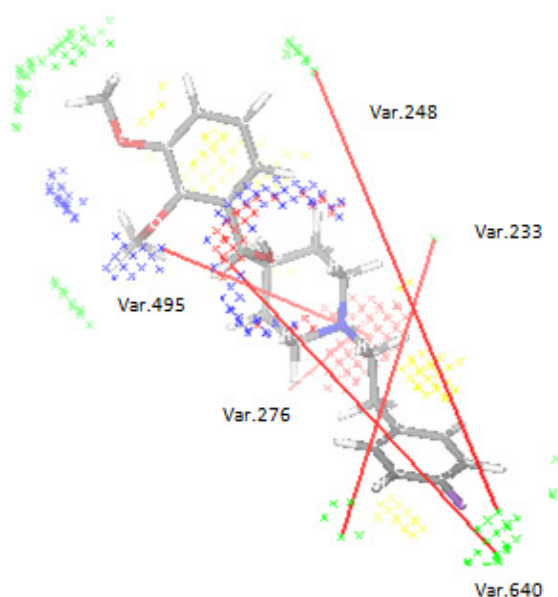
$$R^2_{pred} = 1 - \frac{\sum (Y_{obs(test)} - \bar{Y}_{pred(test)})^2}{\sum (Y_{obs(test)} - \bar{Y}_{training})^2} \quad (5)$$

Pouzdana 3D-QSAR modeli imaju vrednost R^2_{pred} za test set veću od 0,5 [13].

3. Rezultati i diskusija

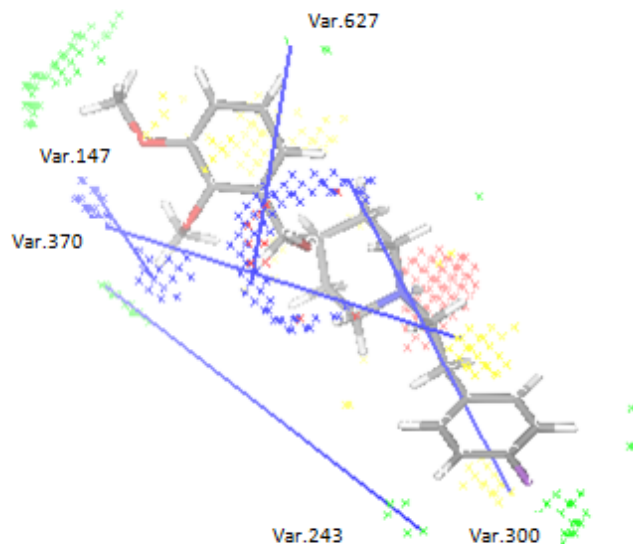
Izračunati validacioni i statistički parametri za trening i test set (Tabele I i II) su u granicama prihvatljivosti, što ukazuje na pouzdanost i dobru moć predviđanja izabranog *3D-QSAR* modela. Relativno niža vrednost R^2_{pred} , kao i razlika koja postoji između *RMSEE* i *RMSEP* vrednosti, ukazuju na mogućnost značajnije greške predviđanja aktivnosti za jedinjenja koja su strukturno različita od jedinjenja trening seta. Najaktivniji molekuli u trening setu su CHEMBL74355, CHEMBL42 i CHEMBL6437, dok su jedinjenja CHEMBL1278021, CHEMBL1278115 i CHEMBL560177 ispoljila najslabiju antagonističku aktivnost na 5-HT_{2A} receptorima.

Molekul CHEMBL74355 sa najvećom aktivnošću ($pIC_{50exp}=10,000$; $pIC_{50pred}=9,962$) karakteriše prisustvo svih pet pozitivnih varijabli (Slika 1.): Var.233 (TIP-TIP) - na rastojanju od 12,8A-13,2A se nalaze dva sterna centra (fluorobenzen i azot piperidina), Var.248 (TIP-TIP) - na rastojanju od 18,8A-19,2A se nalaze dva sterna centra (fluorobenzen i 1,2-dimetilkatehol), Var.276 (DRY-O) - na rastojanju od 3,2A-3,6A se nalaze hidrofobni centar i donor vodonične veze (hidrofobni region fluorobenzena i -NH grupa piperidina), Var.495 (O-N1) - na rastojanju od 10,4A-10,8A se nalaze donor i akceptor vodonične veze (-NH grupa piperidina i -OCH₃ grupa 1,2-dimetilkatehola), Var.640 (N1-TIP) - na rastojanju od 14,8A-15,2A se nalaze karbonilni kiseonik i sterna centar (fluorobenzen).



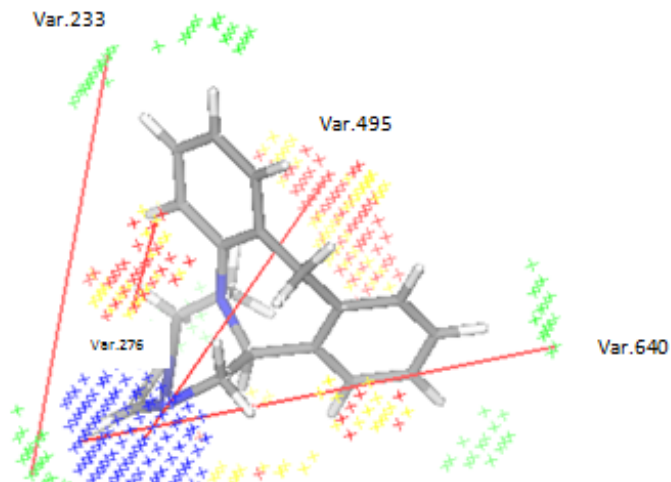
Slika 1. Pozitivne varijable molekula CHEMBL74355;
Figure 1. Positive variables of compound CHEMBL 74355;

Na molekulu CHEMBL74355 se takođe nalaze i najvažnije negativne varijable za antagonističko dejstvo (Slika 2.): Var.147 (N1-N1) - na rastojanju od 5,2A-5,6A se nalaze dva akceptora vodonične veze (dve –OCH₃grupe 1,2-dimetilkatehola), Var.243 (TIP-TIP) - na rastojanju od 16,8A-17,2A se nalaze dva sterna centra, Var.300 (DRY-O) - na rastojanju od 12,8A-13,2A se nalaze hidrofobni centar i donor vodonične veze, Var.370 (DRY-N1) - na rastojanju od 14,0A-14,4A se nalaze hidrofobni centar i akceptor vodonične veze, Var.627 (N1-TIP) - na rastojanju od 9,6A-10,0A se nalaze karbonilni kiseonik i sterna centra (1,2-dimetilkatehol).



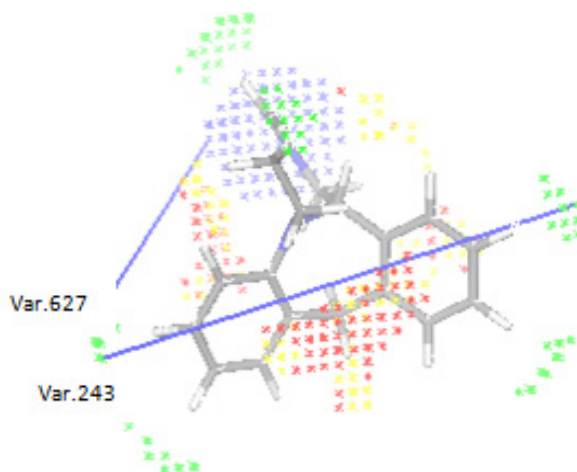
Slika 2. Negativne varijable molekula CHEMBL74355;
Figure 2. Negative variables of compound CHEMBL74355;

Molekul CHEMBL6437 ($pIC_{50exp}=8,090$; $pIC_{50pred}=8,152$), je drugi po aktivnosti posle molekula CHEMBL74355. Od pozitivnih varijabli poseduje (Slika 3.): Var.233 (TIP-TIP) - na rastojanju od 12,8A-13,2A se nalaze dva sterna centra (piperazin i benzenov prsten), Var.276 (DRY-O) - na rastojanju od 3,2A-3,6A se nalaze hidrofobni centar i donor vodonične veze (benzen i –NH grupa piperazina), Var.495 (O-N1) - na rastojanju od 10,4A-10,8A se nalaze donor i akceptor vodonične veze, Var.640 (N1-TIP) - na rastojanju od 14,8A-15,2A se nalaze akceptor vodonične veze i hidrofobni centar.



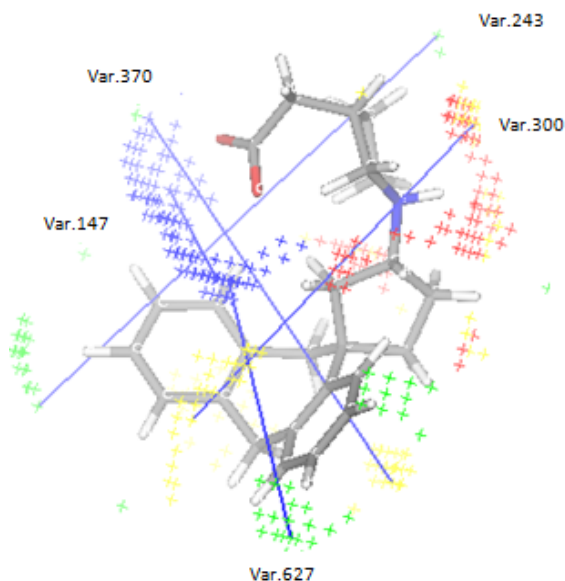
Slika 3. Pozitivne varijable molekula CHEMBL6437;
Figure 3. Positive variables of compound CHEMBL6437;

Od negativnih varijabli molekula CHEMBL6437 ($pIC_{50exp}=8,090$; $pIC_{50pred}=8,152$) poseduje (Slika 4.): Var.243 (TIP-TIP) - na rastojanju od 16,8A-17,2A se nalaze dva sterna centra (dva benzenova prstena) i Var.627 (N1-TIP) - na rastojanju od 9,6A-10,0A se nalaze akceptor vodonične veze i sterna centar.



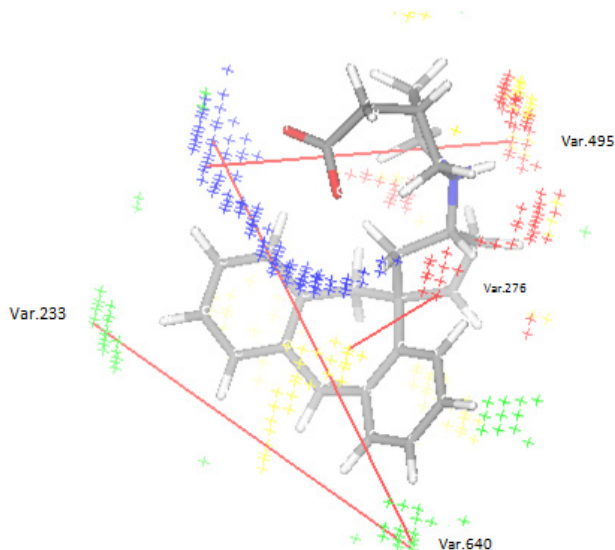
Slika 4. Negativne varijable molekula CHEMBL6437;
Figure 4. Negative variables of compound CHEMBL6437;

Molekul CHEMBL1276859 ($pIC_{50exp}= 5.914$; $pIC_{50pred}=6,240$), spada u molekule sa najmanjom aktivnošću. Od negativnih varijabli poseduje (Slika 5.): Var.147 (N1-N1) - na rastojanju od 5,2A-5,6A se nalaze dva akceptora vodonične veze, Var.243 (TIP-TIP) - na rastojanju od 16,8A-17,2A se nalaze dva sterna centra (benzenov prsten i piroolidin), Var.300 (DRY-O) - na rastojanju od 12,8A-13,2A se nalaze hidrofobni centar i donor vodonične veze, Var.370 (DRY-N₁) - na rastojanju od 14,0A-14,4A se nalaze hidrofobni centar i akceptor vodonične veze, Var.627 (N1-TIP) na rastojanju od 9.6A-10,0A se nalaze akceptor vodonične veze i sterna centar.



Slika 5. Negativne varijable molekula CHEMBL1276859;
Figure 5. Negative variables of compound CHEMBL1276859;

Od pozitivnih varijabli prisutne su (Slika 6.): Var.233 (TIP-TIP) - na rastojanju od 12,8A-13,2A se nalaze dva sterna centra (dva benzenova prstena), Var.276 (DRY-O) - na rastojanju od 3,2A-3,6A se nalaze hidrofobni centar i donor vodonične veze, Var.495 (O-N₁) na rastojanju od 10,4A-10,8A se nalaze donor i akceptor vodonične veze, Var.640 (N1-TIP) - na rastojanju od 14,8A-15,2A se nalaze akceptor vodonične veze i hidrofobni centar.



Slika 6. Pozitivne varijable molekula CHEMBL1276859.

Figure 6. Positive variables of compound CHEMBL1276859.

Kod sva tri opisana molekula (molekul 74355 ($pIC_{50exp}=10,000$; $pIC_{50pred}=9,962$); molekul 6437 ($pIC_{50exp}=8,090$; $pIC_{50pred}=8,152$); molekul 1276859 ($pIC_{50exp}=5,914$; $pIC_{50pred}=6,240$)), prisutne su pozitivne varijable (Var.233, Var.276, Var.495, Var.640), a samo kod molekula 74355 je prisutna i pozitivna varijabla Var.248. Od negativnih varijabli zajedničke su Var.243 i Var.627, dok su sve ostale negativne varijable prisutne kod molekula 74355 i 1276859.

Kako je jedino u najaktivnijem molekulu (CHEMBL74355) prisutna Var.248 TIP-TIP koja se formira između dva sterna centra (fluorobenzen i 1,2-dimetilkatehol) na rastojanju od 18,8A-19,2A, pretpostavlja se da će uvođenjem fluora i/ili metoksi grupe, na položaj 5,6, 13 i /ili 14 diazatriciklo[9.4.0.0³.8]pentadeka-1(11),3,5,7,9,12,14-heptena, kao i dugolančanih etarskih grupa u para,meta i/ili orto položaj benzenovih prstena vezanih za piperidin, dovesti do snažnije antagonističke aktivnosti na 5-HT_{2A} serotoninским receptorima. Takođe se prisustvo varijable Var.276 (DRY-O) – koja predstavlja postojanje hidrofobnog centra i donora vodonične veze na rastojanju od 3,2A-3,6A (hidrofobni region fluorobenzena i –NH grupa piperidina), kao i varijable Var.495 (O-N₁) – prisustvo donora i akceptora vodonične veze na rastojanju od 10,4A-10,8A (–NH grupa piperidina i –OCH₃ grupa 1,2-dimetilkatehola), izdvojilo kao bitno za antagonističku aktivnost na serotoninским 5-HT_{2A} receptorima.

4. Zaključak

Istraživanje sprovedeno na seriji od 50 jedinjenja omogućilo je formiranje 3D-QSAR modela koji je pouzdan i ima dobru moć predviđanja. U prilog tome govore dobijeni validacioni i statistički parametri. Set molekula je podeljen na test i trening set i njihovom analizom formiran je 3D-QSAR model. Na osnovu tog modela kao zaključak se izvodi da je za antagonističku aktivnost na serotoninским 5-HT_{2A} receptorima najvažnije prisustvo dva sterna centra na odgovarajućem rastojanju. Takođe, bitno je da se na odgovarajućem rastojanju nalaze i hidrofobni centar i donor vodonične veze, kao i prisustvo donora i akceptora vodonične veze. Definisane ovih pozitivnih varijabli, može se koristiti pri dizajniranju novih antagonista. Pretpostavlja se da će uvođenje ovih funkcionalnih grupa na odgovarajuće položaje dovesti do povećanja antagonističke aktivnosti na 5-HT_{2A} receptorima. Značaj opisane studije se ogleda u tome što je definisana smernica za dizajniranje novih selektivnijih i aktivnijih antagonista 5-HT_{2A} receptora što je od velike važnosti kada se uzme u obzir njihov terapijski potencijal.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Ugovor broj 172033.

Literatura:

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; c2003. 184-93p. 525-49 p.
2. Gianotti M, Corti C, Fratte S, Di Fabio R, Leslie C, Wigglesworth M, et al. Novel imidazobenzazepine derivatives as dual H₁/5-HT_{2A} antagonists for the treatment of sleep disorders. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20: 5069-73.
3. Jensen A, Plath N, Pedersen M, Isberg V, Krall J, Frølund B, et al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of N- and O-substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-diazepin-3-ol analogues: novel 5-HT(2A)/5-HT(2C) receptor agonists with pro-cognitive properties. *J. Med. Chem.* 2013; 56: 1211-27.

4. Holmes I, Micheli F, Gaines S, Lorthioir O, Watson S, Worby A, et al. Dopamine D3 receptor antagonists: The quest for a potentially selective PET ligand. Part one: Lead identification. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19: 4799-801.
5. www.chemaxon.com/products.html
6. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods I. *Method. J. Comp. Chem.* 1989a; 10: 209-20.
7. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *J. Comp. Chem.* 1989b; 10: 221-64.
8. Gaussian 98 (Revision A.7) Frisch MJ et al. Gaussian, Inc, Pittsburgh PA, 1998.
9. Chem3D Ultra7.0, Cambridge Soft Corporation, 100 Cambridge Park Dr, Cambridge, USA, 2001. <http://www.cambridgesoft.com/>
10. Pentacle, Version 1.0.7, Molecular Discovery Ltd., Perugia, Italy; 2009. <http://www.moldiscovery.com/software/pentacle/>
11. Duran A, Pastor M. An advanced tool for computing and handling grid-independent descriptors. User Manual Version 1.06; 2011.
12. Wold S, Eriksson L, Trygg J, Kettaneh N. The PLS method-partial least squares projections to latent structures-and its applications in industrial RDP (research, development, and production). Tech rep, Umea University; 2004.
13. Baroni M, Costantino G, Cruciani G, Riganelli D, Valigi R, Clementi S. Generating optimal linear PLS estimations (GOLPE): an advanced chemometric tool for handling 3D-QSAR problems. *QSAR Comb Sci* 1993; 12: 9-20.
14. Ojha PK, Roy K. Comparative QSARs for antimalarial endochins: importance of descriptor-thinning and noise reduction prior to feature selection. *Chemom. Intell. Lab.* 2011; 109: 146-61
15. Tropsha A. Best practices for QSAR model development, validation and exploration. *Mol. Inf.* 2010; 29: 476-88.
16. Golbraikh A, Tropsha A. Beware of q²! *J. Mol. Graph. Model.* 2002; 20: 269-76.

3D-QSAR modeling and pharmacophore study of serotonin 5HT_{2A} receptors antagonists

Mirjana Antonijević, Katarina Nikolić*, Jelica Vučićević,
Slavica Oljačić, and Danica Agbaba

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical
Chemistry, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

* Corresponding author: Katarina Nikolic, PhD

Tel: +381-11-3951-259, Mob: +381-63-84-30-677, Fax: +381-11-3974-349

e-mail: knikolic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Creation of a statistically reliable 3D-QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) model enables definition of the structure of the pharmacophore for antagonists of serotonin 5-HT_{2A} receptors and selection of the key molecular determinants for the design of new antagonists. A 3D-QSAR study was applied on a series of 50 antagonists of 5-HT_{2A} receptors. The data set is divided into the training set, composed of 33 compounds, and test set containing 14 molecules. The training set was used to build the 3D-QSAR model, while test set was used for model validation. This 3D-QSAR study was performed by use of the Pentacle 1.07 programs. Obtained statistical and validation parameters for training set ($R^2= 0.96$; $Q^2=0.75$, $RMSEE= 0.211$); and for test set ($R^2_{pred}=0.51$; $RMSEP= 0.558$); indicate on reliability and good predictive potential of the 3D-QSAR model. Based on the most influential variables of the selected 3D-QSAR model, the molecular determinants for the antagonistic effect on the 5-HT_{2A} receptors were selected: hydrogen bond acceptor and hydrogen bond donor at a distance of 10.4Å-10.8Å (v495: O-N₁); carbonyl oxygen and a steric hot spot at a distance of 14.8Å-15.2Å (v640: N₁-TIP); hydrophobic domain and hydrogen bond acceptor at a distance of 3.2Å-3.6Å (v276: DRY-O); two steric hot spots at a distance of 18.8Å-19.2Å (v248: TIP-TIP).

Keywords: 3D-QSAR, antagonist, 5-HT_{2A} receptors, pharmacophore
