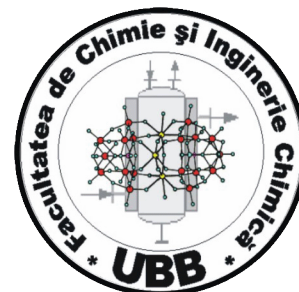




Babes-Bolyai University
Cluj-Napoca, Romania



Faculty of Chemistry and Chemical
Engineering, 11 Arany János Street

Aplicarea Modelelor Quantitative Structure Activity/Property Relationship (QSAR/QSPR) pe Compuse Organice și Investigarea ei in Chimica Designului Medicamentului

Lucrare de disertație pentru doctorat

Absolvent: Sara Ersali Hajiagha

Coordinator Știntific

Professor. Dr. Mircea V. Diudea

Cluj-Napoca, Romania

2017

Cuprins

Capitol I: Aplicații ale Chimiei Computaționale privind designul de medicamente și toxicitatea chimică..	1
I.1 O scurtă descriere a chimiei omputaționale.....	2
I.2 Chimia și toxicologia.....	2
I.3 Designul de medicamente.....	3
I.4 Schimbări tehnologice în cercetarea în domeniul medicamentelor.....	3
I.5 Principiile de proiectare a medicamentelor	3
I.6 Cum metoda QSAR ajută designerii de medicamente	4
I.7 Descriptorii moleculari ai indicilor topologici	6
I.8 Teoria graficelor.....	8
I.8.a. matricea de adiacență.....	10
I.8.b. Matricea distanței	10
I.8.c. Detour Matrix	10
I.8.d. CH – Matricea sarcinei.....	11
I.8.e. Matricii Clujului.....	11
I.8.f. W (M1, M2, M3) operator matricii.....	11
I.8.g. Straturi matrice	12
I.8.h. Matrici cochiliei	12
Capitol II: Structura cantitativă / relația de activitate a proprietății	13
II.1 Relații cantitative structură-activitate (QSAR)	14
II.2 Regresii liniare multiple	14
II.3 Coeficientul de determinare (R^2)	16
II.4 Eroare standard de estimare (S)	16
II.5 Selectarea setului de antrenament și setului de încercări	17
II.6 Metode de validare a modelului	18
II.6.a. Validare încrucișată	18

II.6.b. Validarea externă	19
Capitolul III: Metoda experimentală și rezultatele	20
III.1 Coeficientul de partiție (LogP)	21
III.2 Zona de suprafață polară topologică (TPSA)	21
III.3 Thioxanthene	22
III.4 Fenotiazină	24
III.5 Serotonină	26
III.6 Fluoxetină	28
III.7 Derivați de amină	30
III.8 Construirea hipermoleculor și calculul ecuațiilor generale	32
III.9 Generarea modelelor QSAR	44
III.10 Validarea externă.....	55
III.10.a. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de tip Thioxanthene	55
III.10.b. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de fenitoiazină în cazul LogP.....	56
III.10.c. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de fenitoiazină în cazul TPSA.....	57
III.10.d. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule serotonină în cazul LogP	58
III.10.e. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de serotonină în cazul TPSA.....	59
III.10.f. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de fluoxetină în cazul LogP.....	60
III.10.g. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule de fluoxetină în cazul TPSA.....	61
III.10.h. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule cu amină în cazul încărcă-LogP.....	62
III.10.i. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule cu amină în cazul încărcă- toxicitate	63
III.10.j. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule cu amină în cazul masă atomică-LogP...	64
III.10.k. Rezultatele validării externe pentru setul de molecule cu amină în cazul masă atomică-toxicitate.....	65
III. 11 Metoda de validare la leave-one-out (LOO)	66
III. 12 Validarea clusterului de similaritate	67
III.12.a. Rezultatele validării clusterului de similaritate pentru setul de molecule Thioxanthene	68

III.12.b. Rezultatele de validare a clusterului de similaritate pentru setul de molecule de fenitoiazină în cazul lui LogP	69
III.12.c. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule de fenitoiazină în cazul TPSA	70
III.12.d. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule de serotonină în cazul LogP	71
III.12.e. Rezultatele de validare a clusterului de similaritate pentru setul de molecule serotonină în cazul TPSA	72
III.12.f. Rezultatele validării clusterului de similaritate pentru setul de molecula de fluoxetină în cazul LogP	73
III.12.g. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule de fluoxetină în cazul TPSA	74
III.12.h. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule cu amină în cazul încărcă-LogP.....	75
III.12.i. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule cu amină în cazul încărcă- toxicitate.....	76
III.12.j. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule cu amină în cazul masă atomică-LogP.....	77
III.12.k. Rezultatele de validare a clusterilor de similaritate pentru setul de molecule cu amină în cazul masă atomică-toxicitate.....	78
Capitolul IV: Discuții și concluzii	80
IV.1 Privire de ansamblu asupra setului de molecule de tip Thioxanthene	81
IV.2 Privire de ansamblu asupra setului de molecule de fenotiazinină	81
IV.3 Privire de ansamblu asupra setului de molecule de serotonină	82
IV.4 Privire de ansamblu asupra setului de molecule de fluoxetină	83
IV.5 Privire de ansamblu asupra setului de molecule cu amină.....	83
Articole publicate	85
Referințe	86

Rezumat:

Acest studiu este aplicarea metodelor cantitative de structură / proprietate de relație (QSAR / QSPR) pe mai mulți compuși organici. În capitolul I introducem chimia computațională și aplicarea acesteia în proiectarea medicamentelor și studiul toxicologiei. Deoarece o procedură de sinteză în laborator este consumatoare de timp și costisitoare, plus că eliberează o mulțime de substanțe chimice în mediul înconjurător, oamenii de știință de astăzi încearcă să prezică modele pentru scopuri diferite înainte de a începe munca în laborator. QSAR / QSPR este una dintre metodele pe care chimiștii le folosesc. În plus, în acest capitol vorbim despre câteva principii cum ar fi teoria graficelor, descriptorii moleculari, introducerea câteva matrici etc. Aceste principii sunt în esență cunoștințele fundamentale ale metodei QSAR.

În capitolul II discutăm despre metoda QSAR în detaliu și despre instrumentele de care avem nevoie pentru a o aplica. De exemplu, vorbim pe scurt despre funcția de regresie liniară, care este baza acestei metode; Vom introduce coeficientul de determinare (R^2) și eroarea standard de estimare (S) care fac parte din metoda regresiei și cele mai importante elemente pentru evaluarea modelelor QSAR. Acest capitol include, de asemenea, definiția și detaliile despre modul în care modelele QSAR ar fi trebuit validate prin diferite tipuri de metode de validare, cum ar fi validarea internă (leave-one-out), metoda de validare externă și validarea clusterului de similitudine, împreună cu avantajele și dezavantajele acestora.

Capitolul III introduce cinci compuși organici, incluzând thioxanthen, fenotiazin, serotonin, fluoxetină, și compuși cu grupare amină care au fost utilizați în acest studiu. Spunem cum și cum am colectat un număr imens de molecule congenerice care sunt derivați ai acestor patru compuși. De asemenea, investigăm două proprietăți moleculare (coeficientul de partiție și suprafața poliară topologică) și toxicitate pentru fiecare set de molecule pentru a studia influența lor în modelele QSAR. Toate informațiile despre fiecare structură sunt incluse în cifre și tabele în acest capitol. În pasul următor am explicat cum este construită hiper-moleculă pentru fiecare set de molecule și arată pozițiile și atomii prin cifre. Trebuie menționat că în acest capitol au fost investigate ecuațiile generale pentru fiecare set de moleculă împreună cu metoda de calcul a SD (Descriptori de sumă). Următoarea parte se referă la construirea modelelor QSAR pentru fiecare set de molecule și, în final, am validat modelele noastre cu metode de validare diferite, cum ar fi metoda Leave-One-Out (LOO), metoda de validare externă și metoda de validare a grupului de similaritate. Fiecare set are propriile rezultate și ecuații.

Ultimul capitol (IV) se referă la discutarea modelelor pe care le-am generat și la o concluzie generală. În acest capitol demonstrăm că predicțiile modelului sunt fiabile pe baza metodei și a rezultatelor obținute.

Următoarea secțiune listează articolele publicate din acest studiu și referințele pe care le-am utilizat.

Cuvinte cheie: modele QSAR, validare externă, validarea grupului de similaritate, metoda de validare "Leave-One-Out", logP (coeficientul de partiție), TPSA (topologia al suprafeței polare), toxicitate, SD (descriptori de sumă), hiper-moleculă.