



# Oddziaływanie leków z celami molekularnymi

**Sławomir Filipek**

*Biomodellab ([biomodellab.eu](http://biomodellab.eu))*

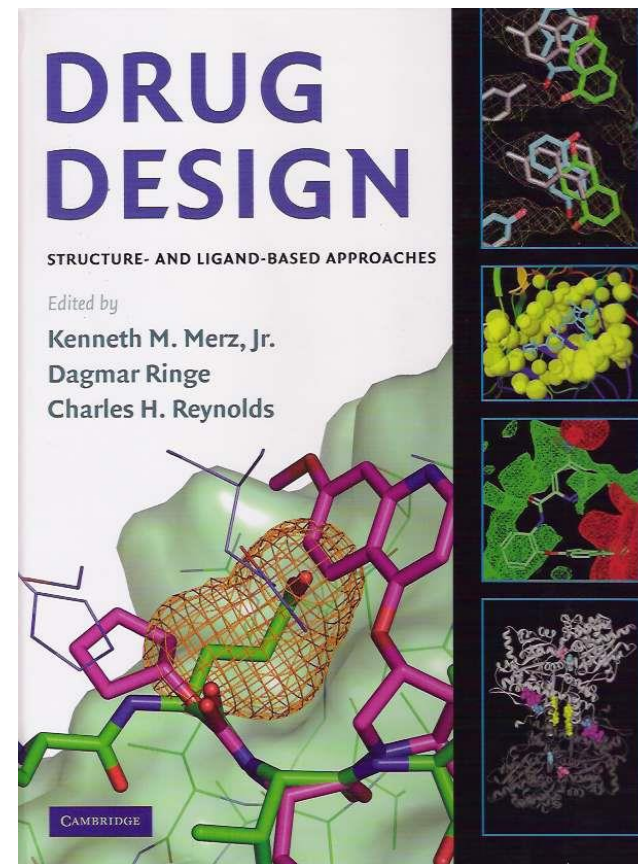
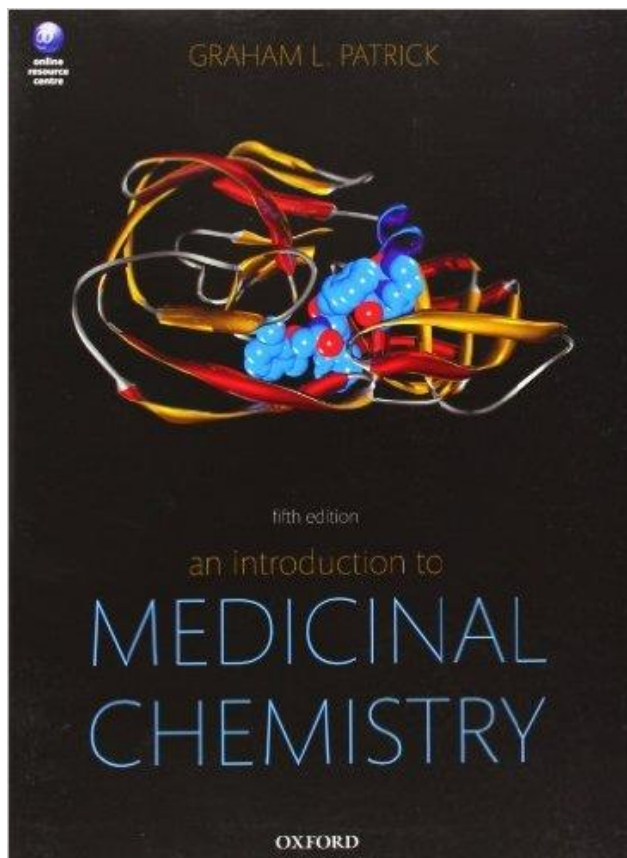
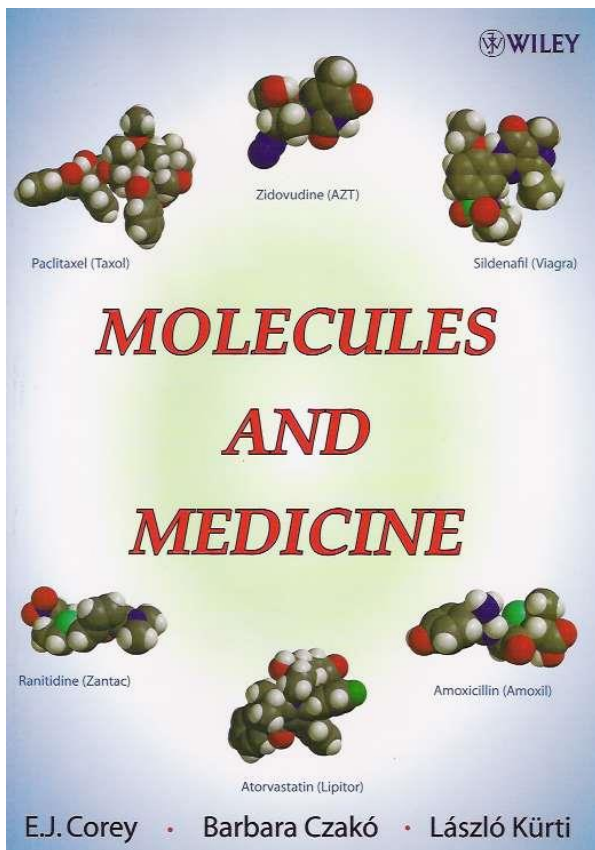
*Pracownia Modelowania Molekularnego*

**Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych,**

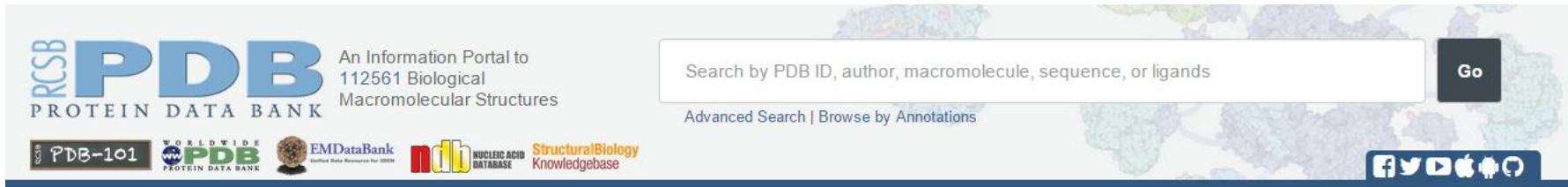
**Wydział Chemii , Uniwersytet Warszawski**



# Piśmiennictwo m.in.



# Protein Data Bank (PDB)



RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

An Information Portal to 112561 Biological Macromolecular Structures

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands **Go**

Advanced Search | Browse by Annotations

RCSB PDB-101 | WORLDWIDE PDB PROTEIN DATA BANK | EMDatabank | NUCLEIC ACID DATABASE | StructuralBiology Knowledgebase

Facebook Twitter YouTube Apple Android RSS

- Welcome
- Deposit
- Search
- Visualize
- Analyze
- Download
- Learn

## A Structural View of Biology

This resource is powered by the Protein Data Bank archive-information about the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

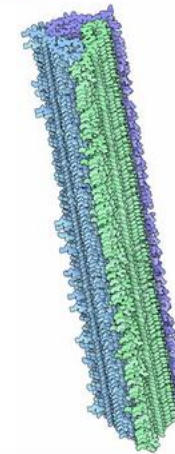
As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data.

The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

## Take an Interactive Tour of the PDB



## September Molecule of the Month



Amyloids

Latest Entries

As of *Tuesday Sep 29*

New Features

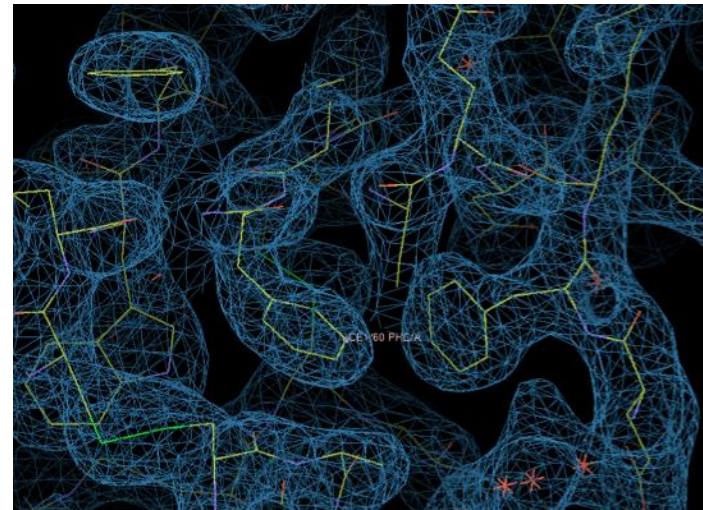
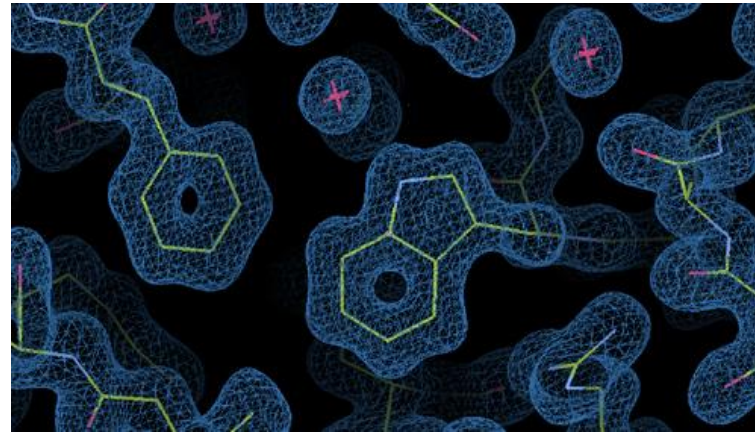
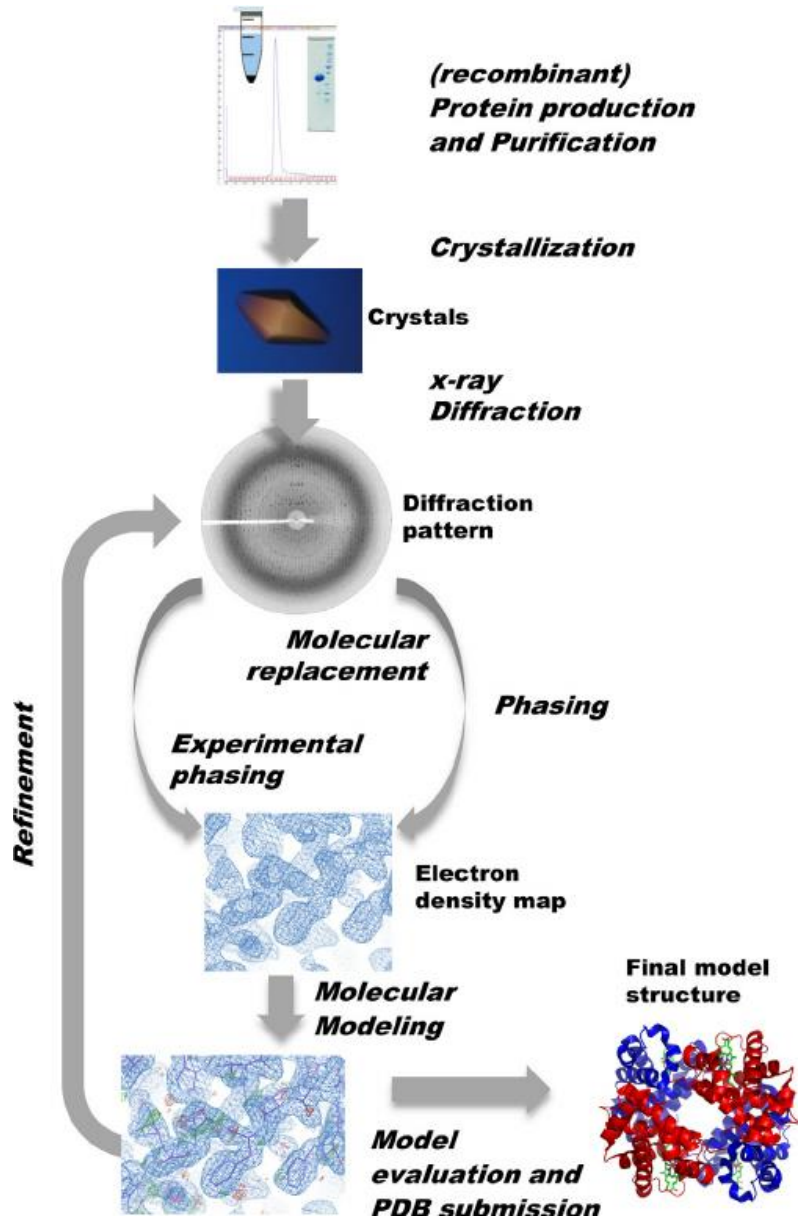
News

Publications ▾





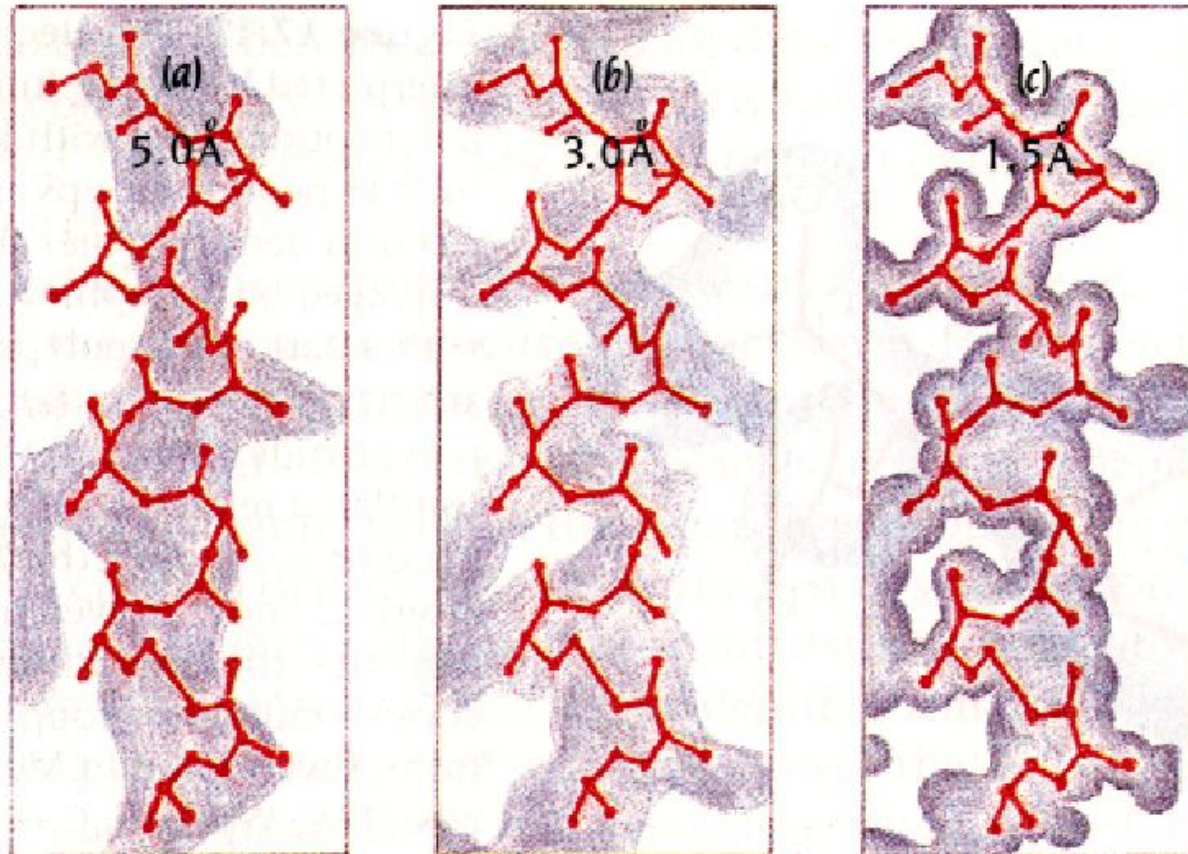
# Krystalografia białek





# Krystalografia

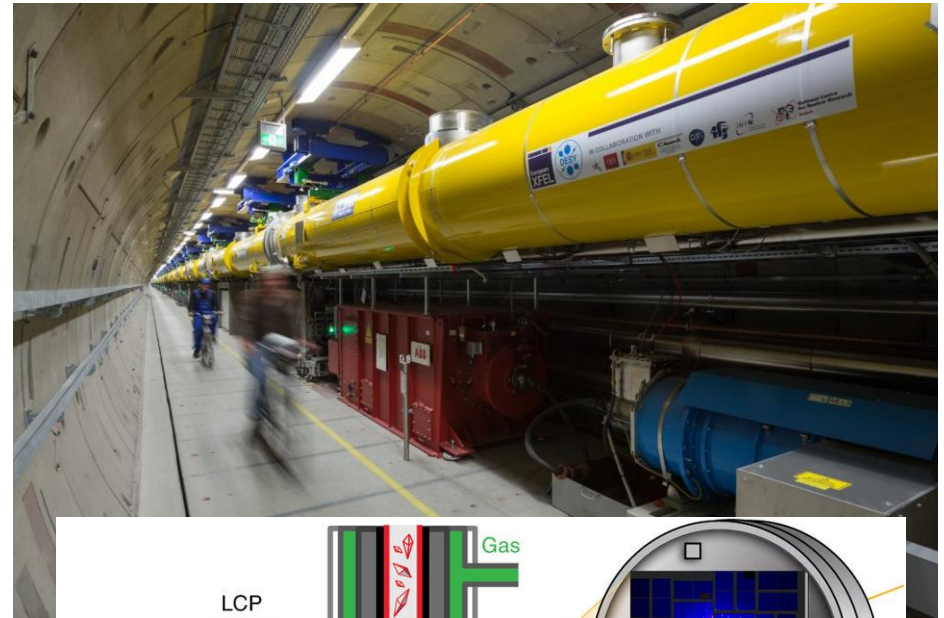
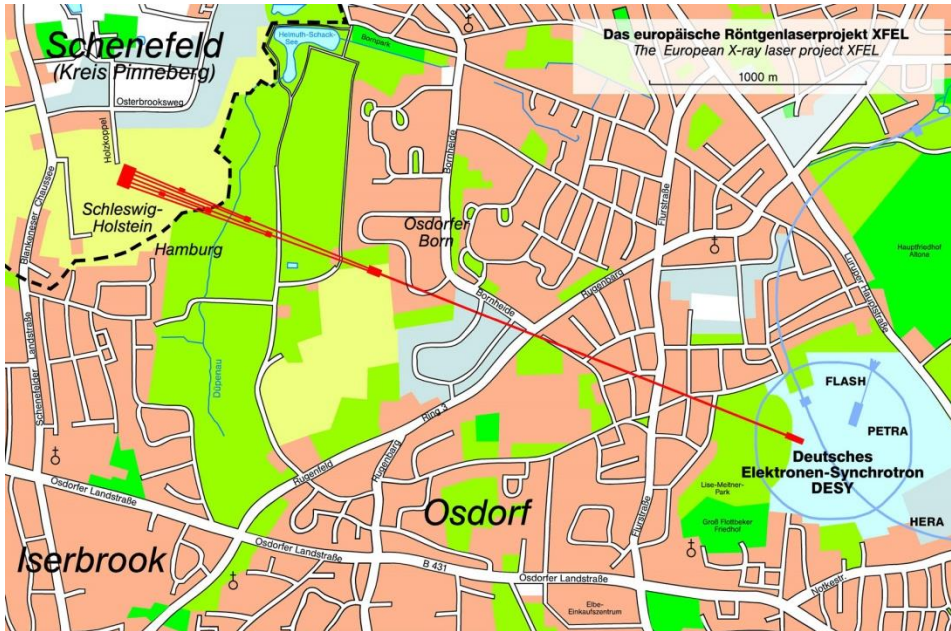
dopasowywanie do map gęstości elektronowej



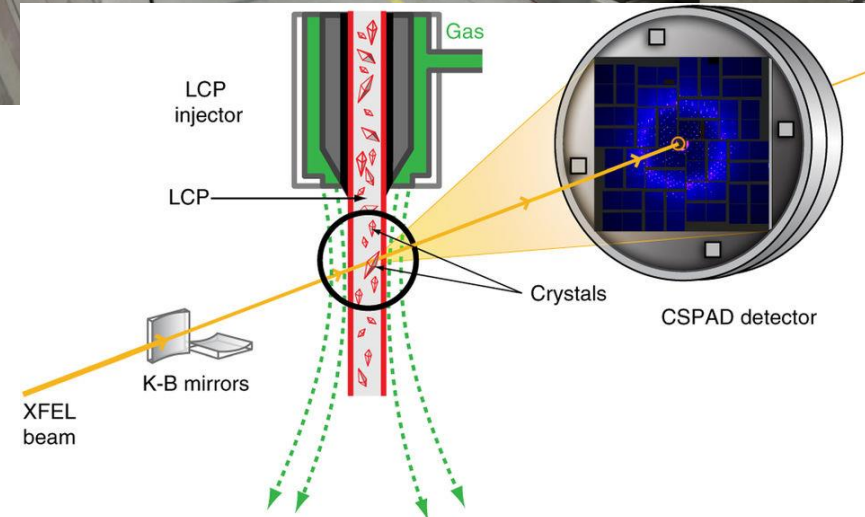
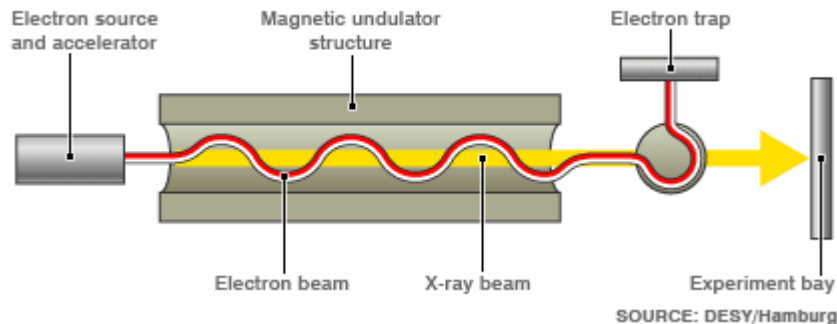


# Laser Rentgenowski na Swobodnych Elektronach (XFEL)

3.4 km

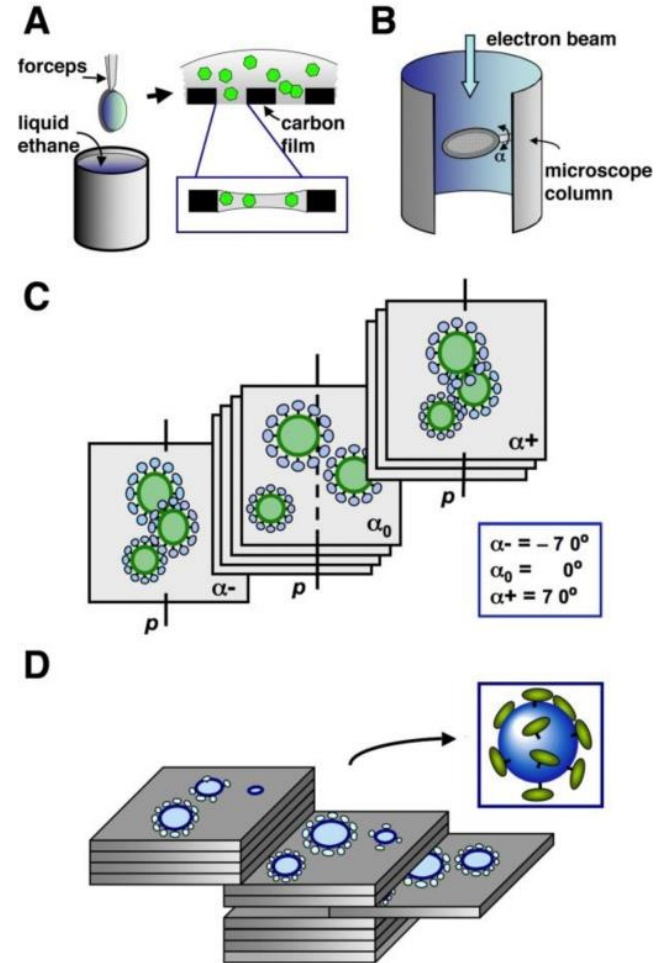
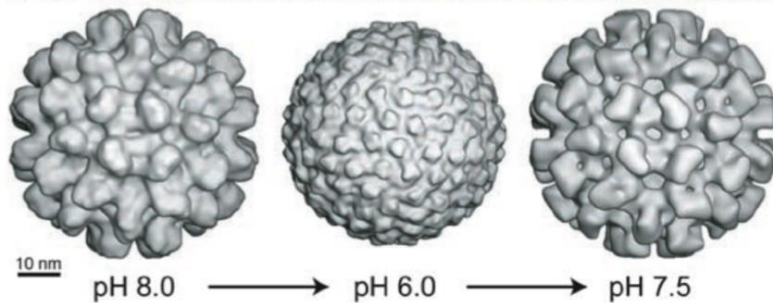
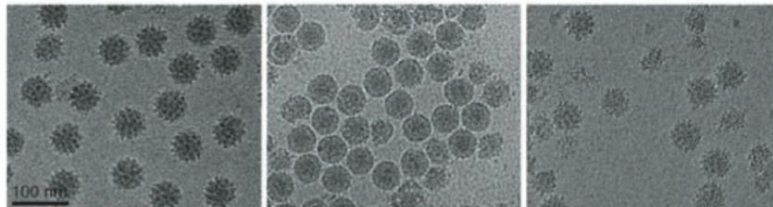
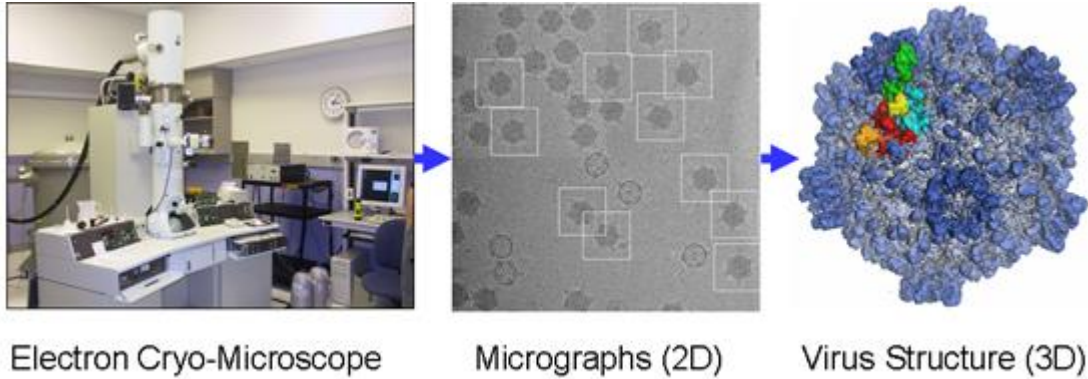


THE EUROPEAN X-RAY FREE-ELECTRON LASER (XFEL)

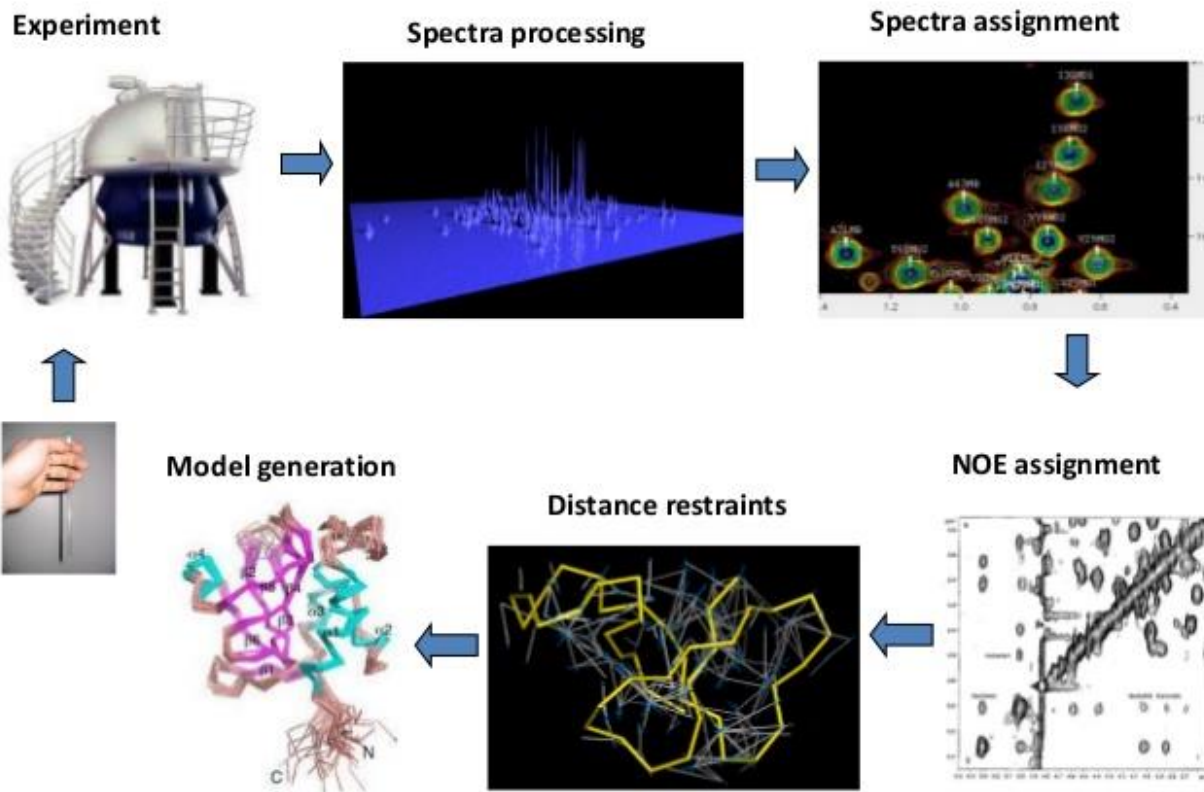




# Kriomikroskopia elektronowa (cryo-EM)



# Spektroskopia białek w NMR



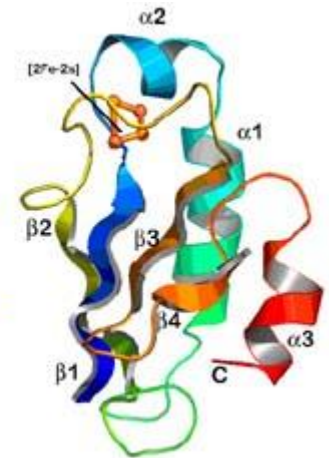
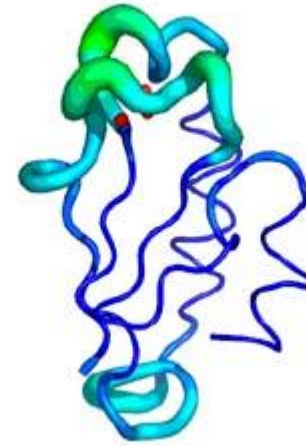
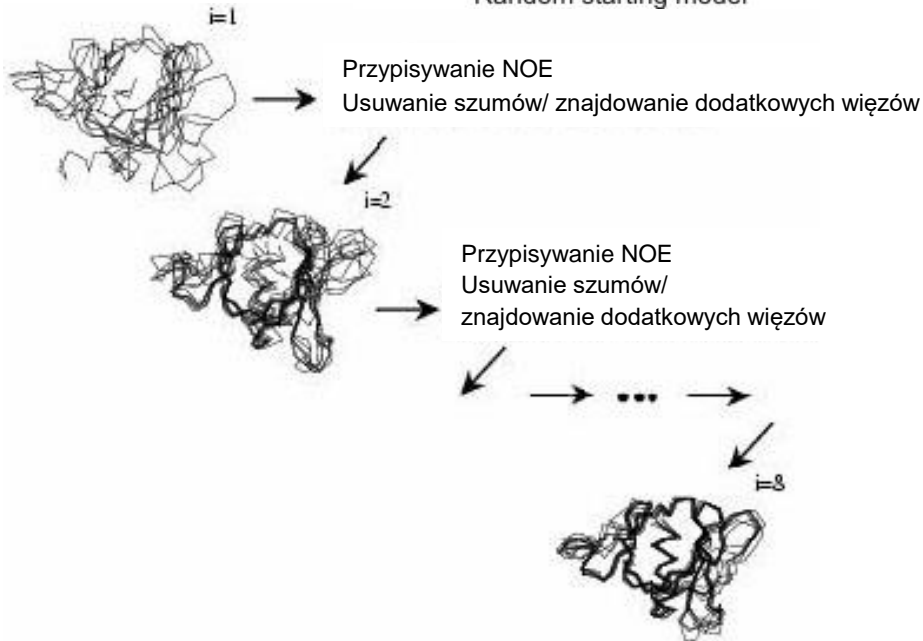
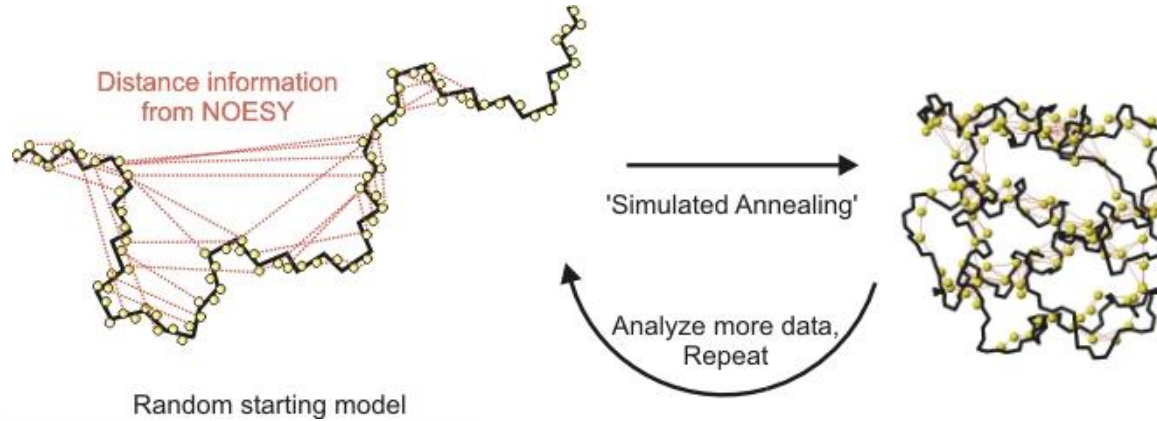
Restraints per residue:

- very high resolution >18
- high resolution 14-18
- medium resolution 10-14
- low resolution <10



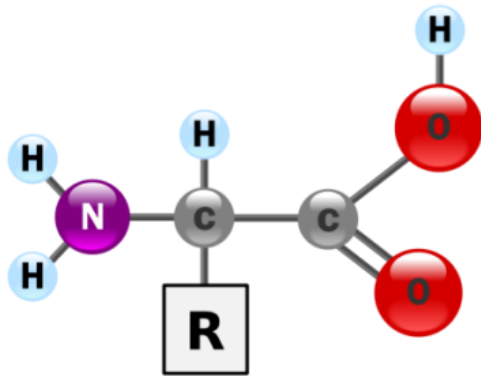


# Dopasowywanie struktury do więzów z NMR



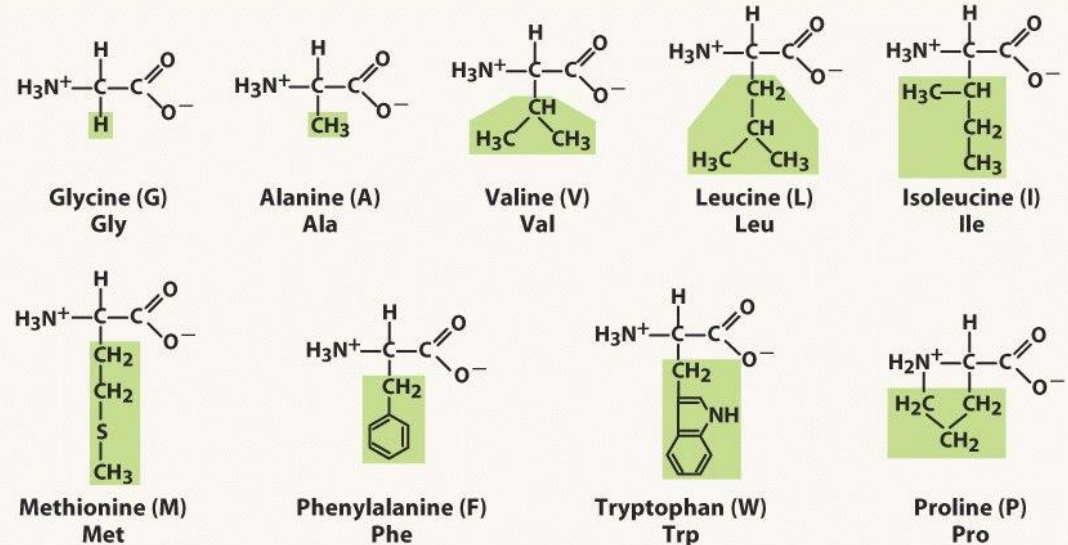


# Aminokwasy

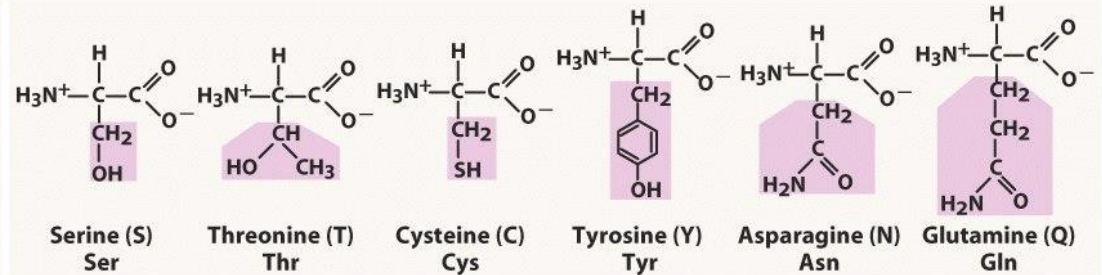


Notacja jedno- i trójliterowa

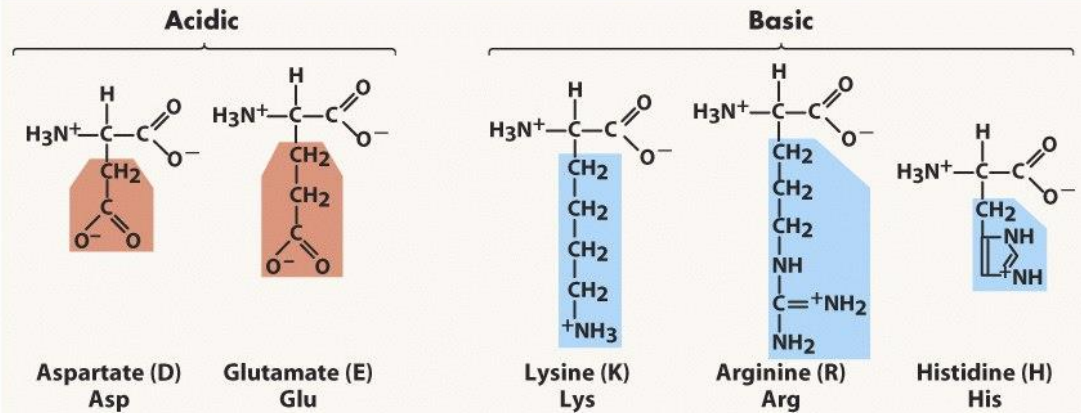
Nonpolar side chains



Polar side chains



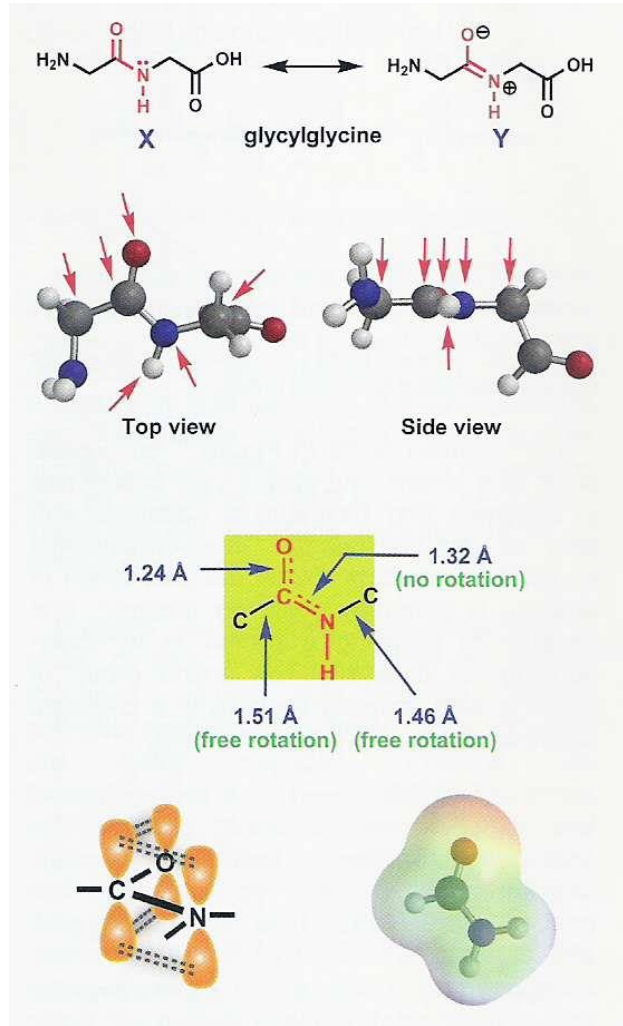
Electrically charged side chains



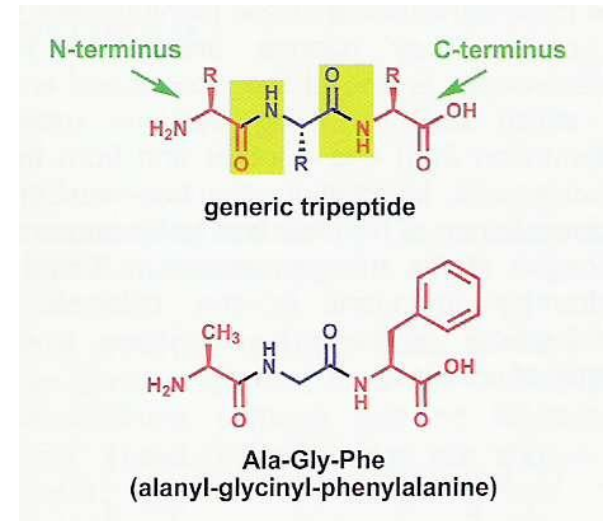


# Wiązanie peptydowe

Dipeptyd Gly-Gly (GG)



Wiązanie peptydowe jest płaskie i sztywne



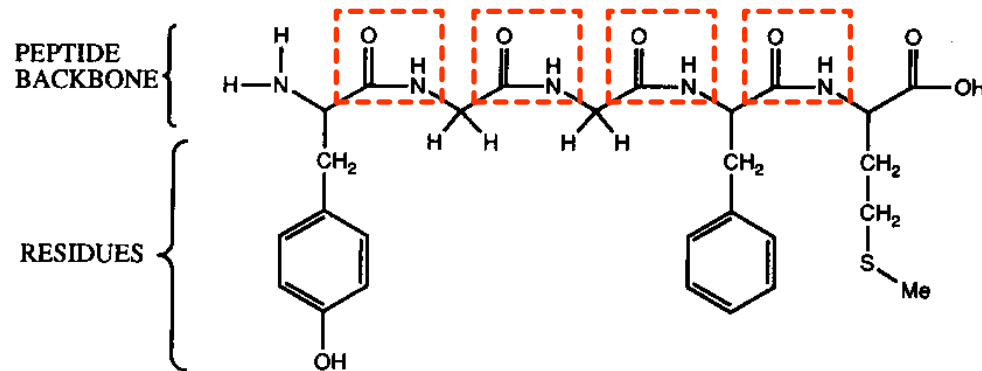
Tripeptyd Ala-Gly-Phe (AGF)





# Met-enkefalina

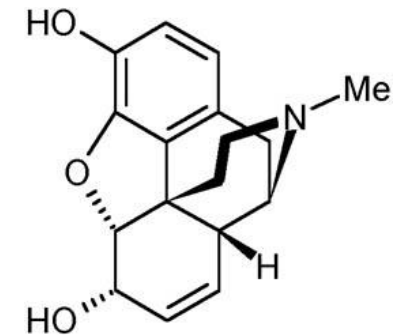
- jeden z endogennych środków przeciwbólowych



Met-enkephalin.

SHORTHAND NOTATION: H-TYR-GLY-GLY-PHE-MET-OH

Notacja jednoliterowa: YGGFM

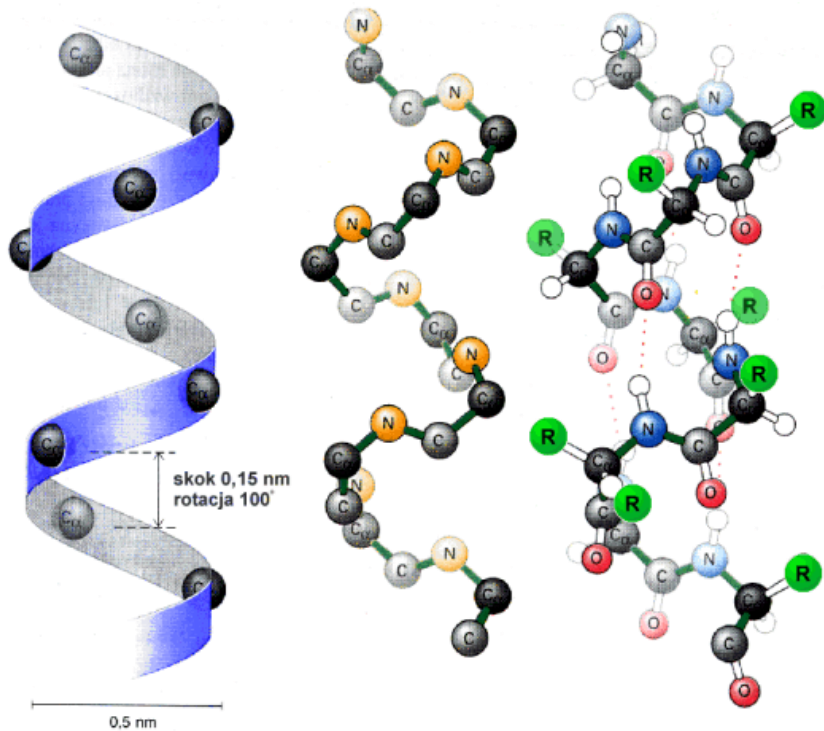


Morfina – działa na ten sam receptor

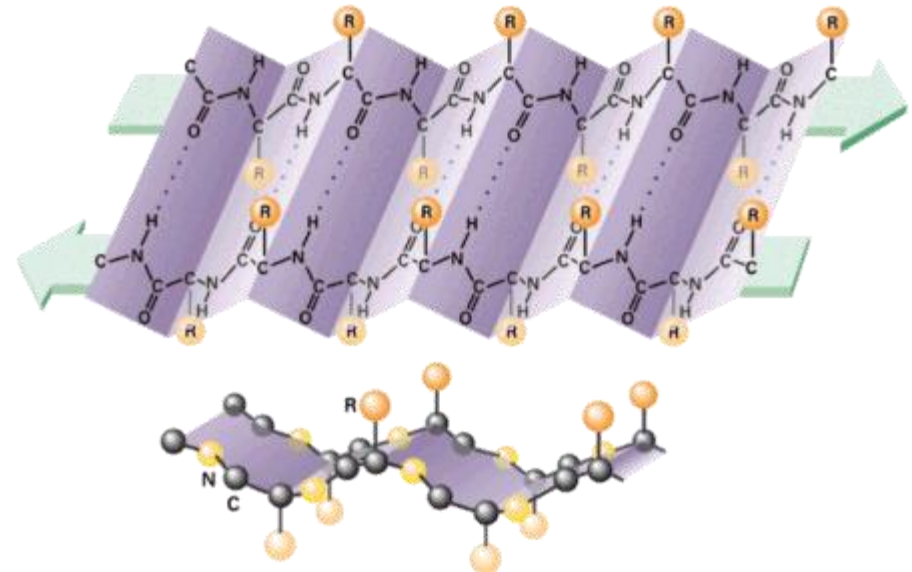
Podobieństwo?



# Wiązania wodorowe w białkach



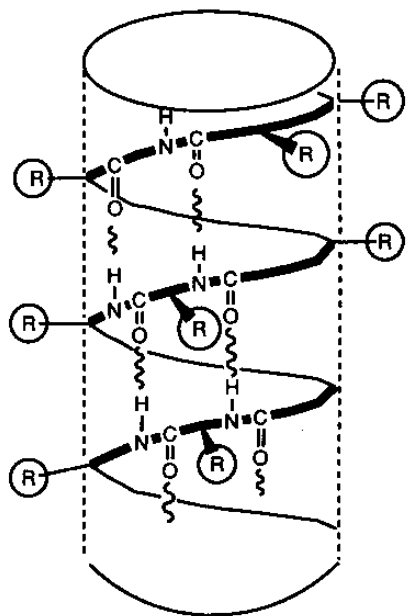
budowa  $\alpha$ -helisy



budowa  $\beta$ -kartki



# Struktura II- i III-rzędowa białek

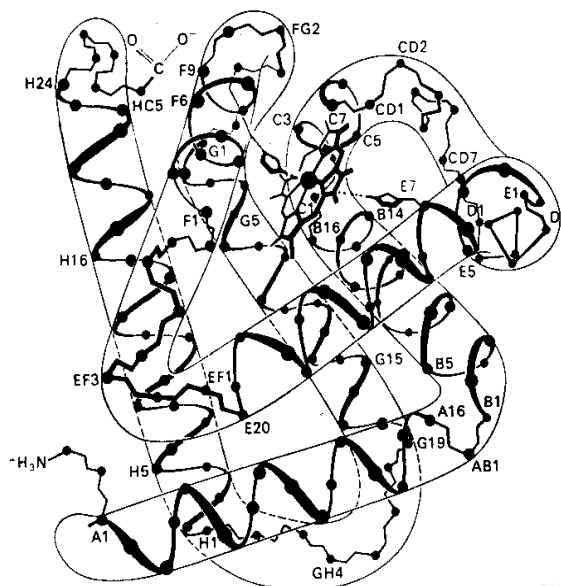


$\alpha$ -helisa, i+4

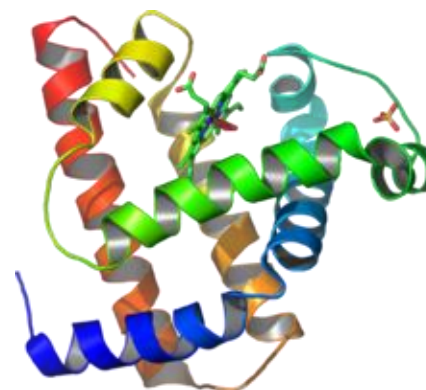
$\alpha$ -helisa =  $3.6_{13}$  helisa

(pełny obrót co 3.6 aminokwasu

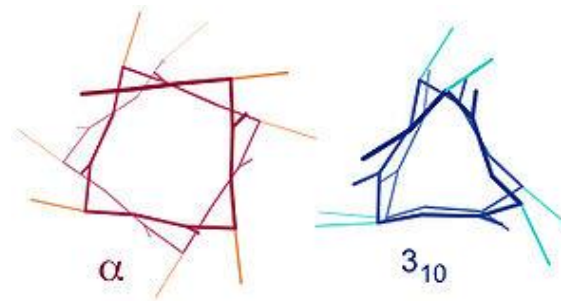
i 13 wiązań w pętli wiązania wodorowego)



mioglobina

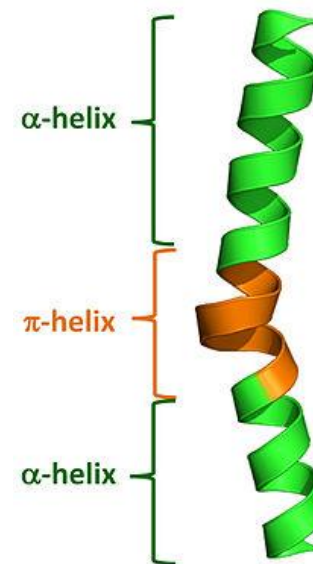


Pętle między helisami



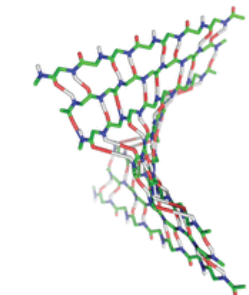
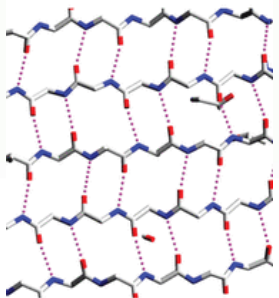
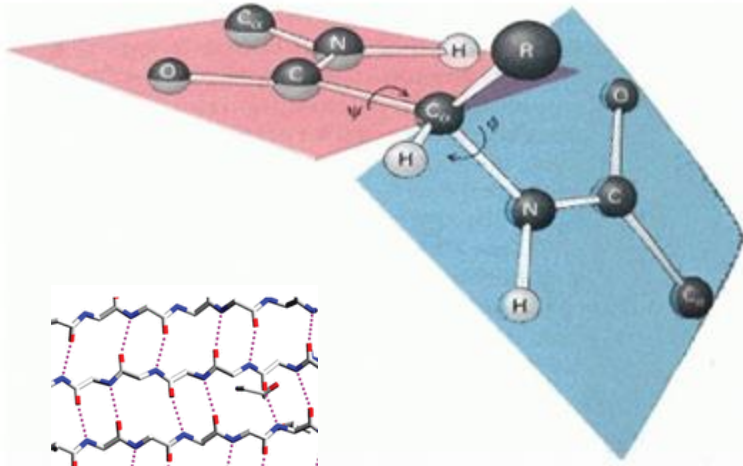
$3_{10}$  helisa, i+3

$\pi$ -helisa, i+5





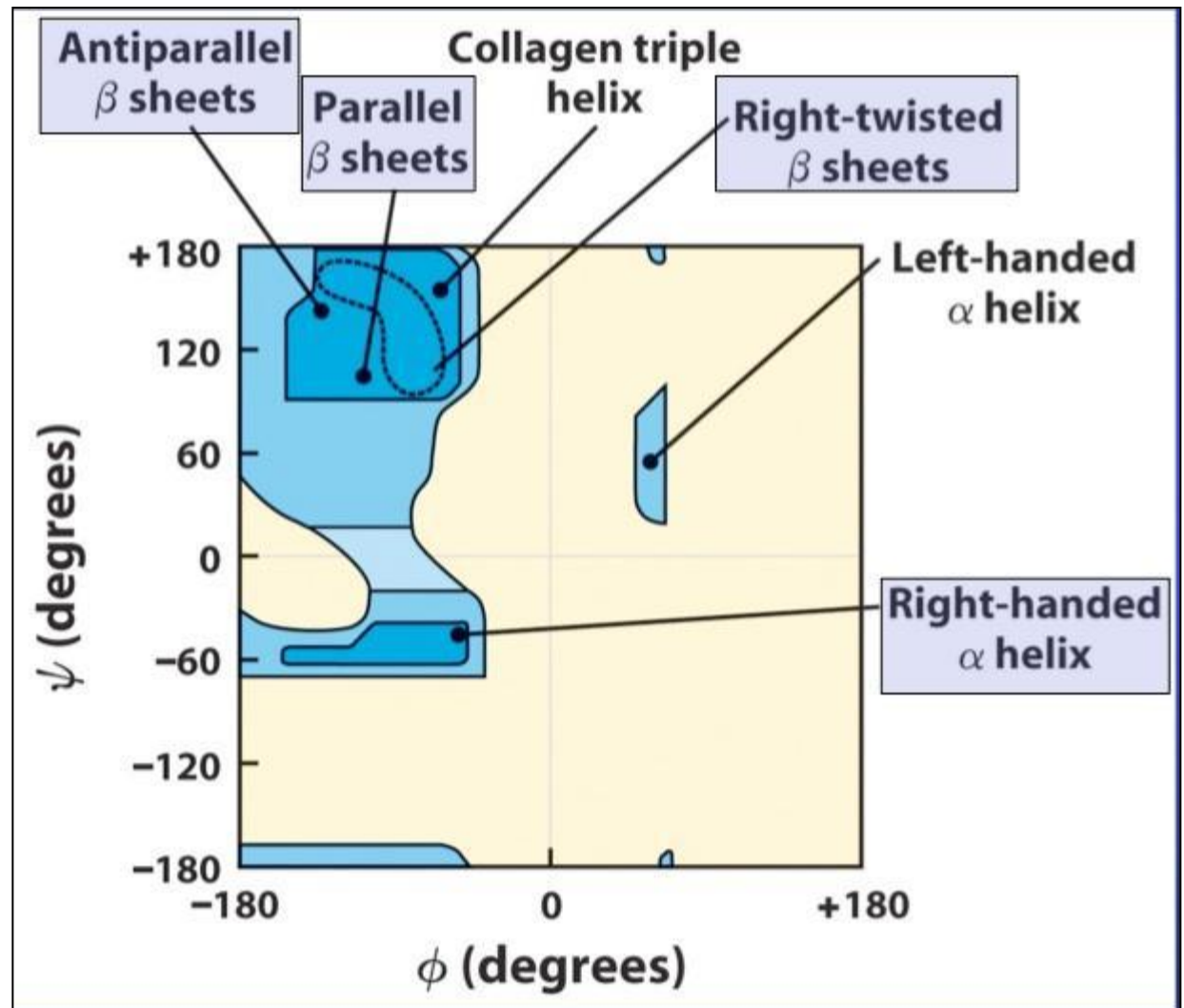
# Wykres Ramachandrana



skręcona β-kartka



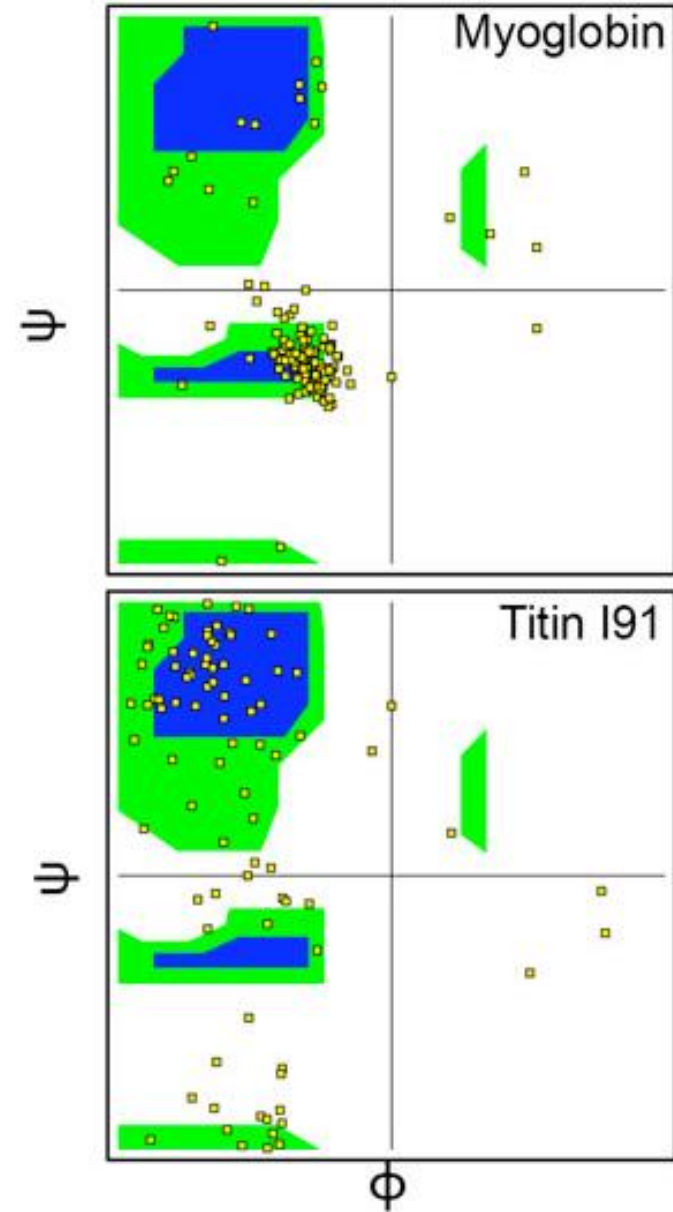
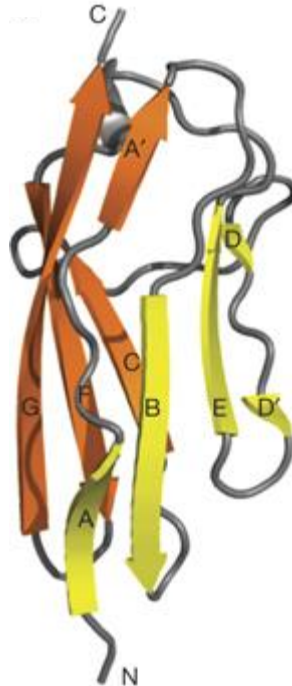
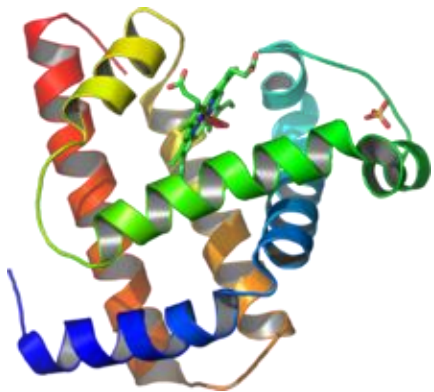
kolagen





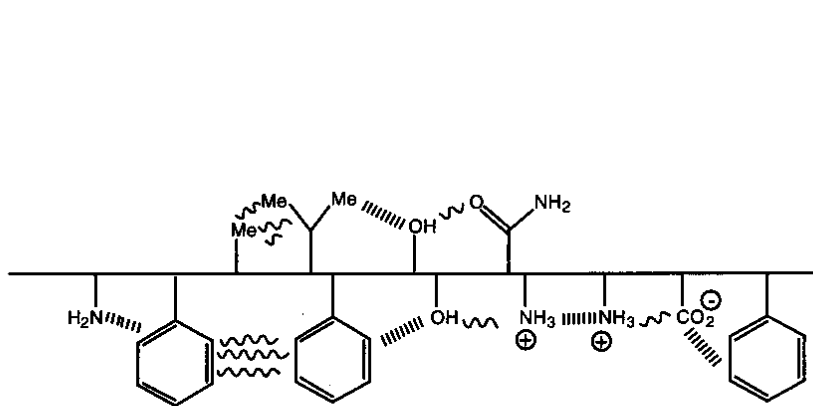
# Wykres Ramachandrana

– przykłady białek



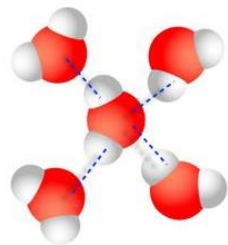
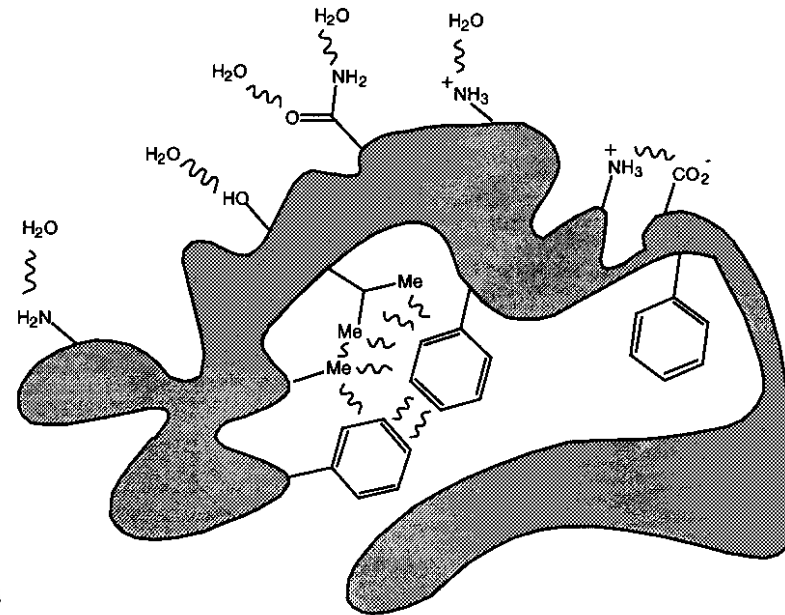


# Proces zwijania się białka

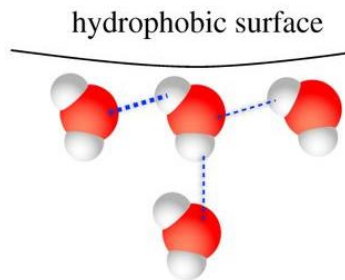


||||| Repulsive Forces  
~~~~~ Attracting Forces

Tylko z uwzględnieniem entropii

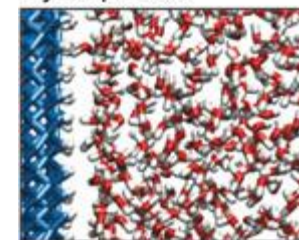


Woda w głębi roztworu:  
**Silne** wiązania wodorowe, **słabe** efekty orientacyjne → **mobilność** (duża entropia)

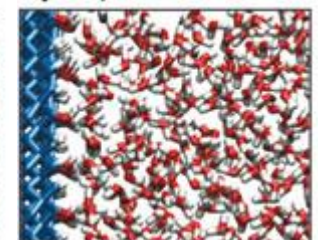


Woda przy powierzchni hydrofobowej:  
**Słabe** wiązania wodorowe, **silne** efekty orientacyjne → **stabilność** (mała entropia)

Hydrophobic



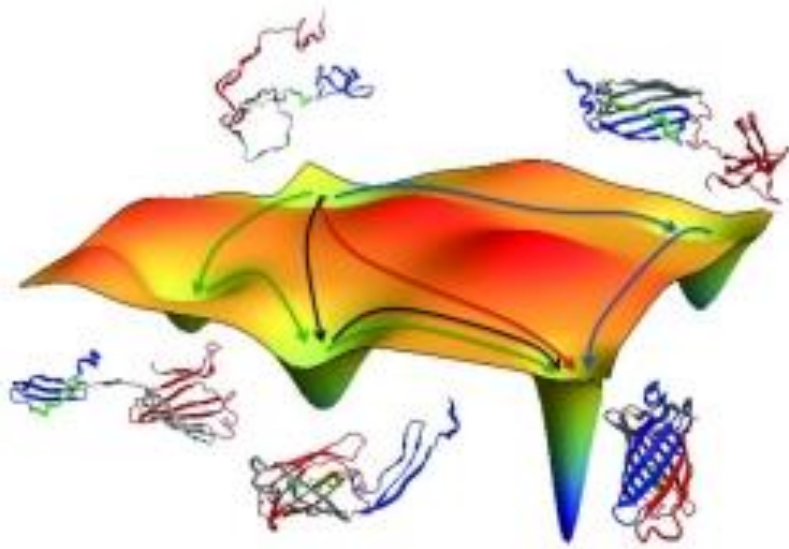
Hydrophilic







# Proces zwijania się białka - energetyka

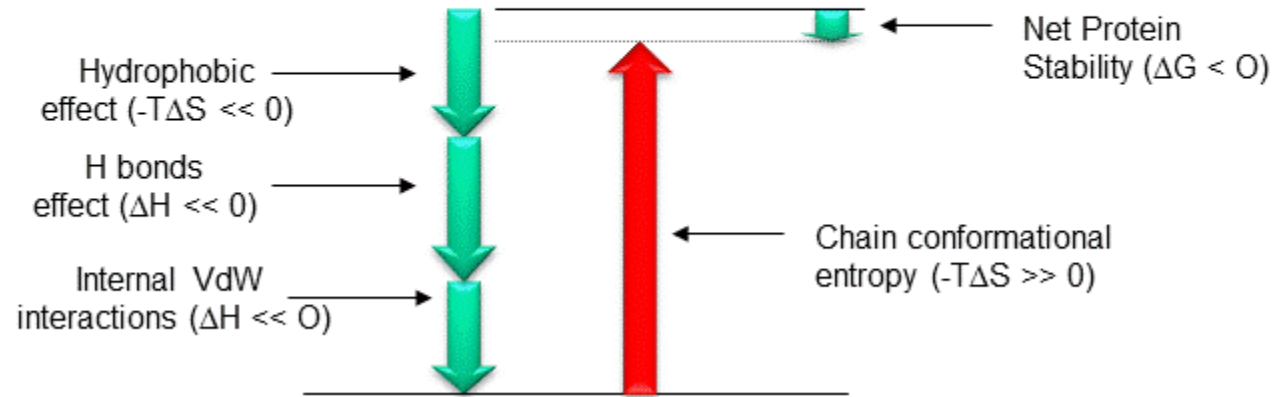


Potencjał  
termodynamiczny:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Thermodynamics of Protein Folding

D  $\rightleftharpoons$  N



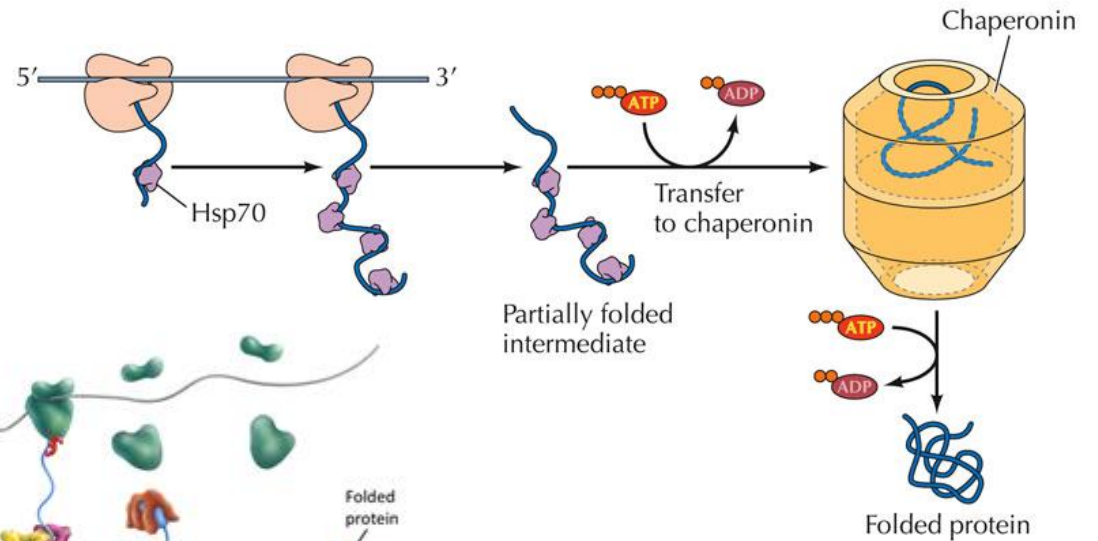
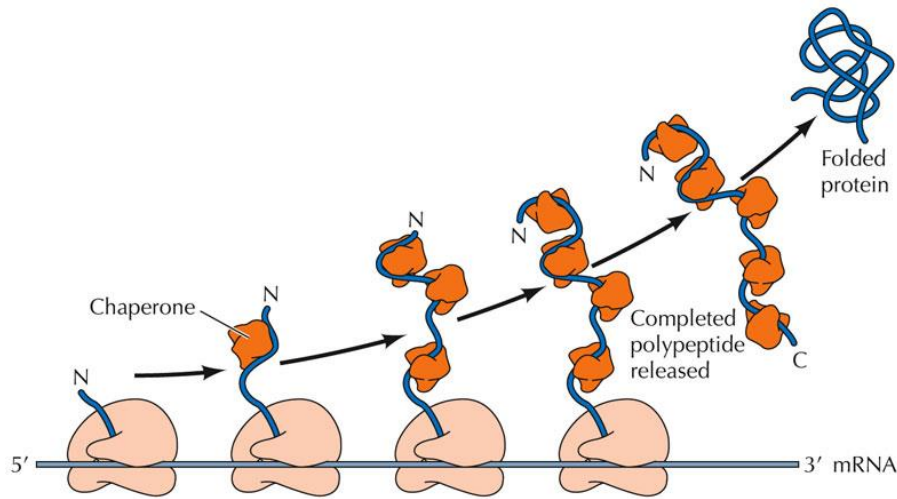
Minima kinetyczne  
i termodynamiczne  
podczas zwijania białka

Paradoks Levinthala:

Czas potrzebny na sprawdzenie wszystkich konformacji białka jest większy niż wiek wszechświata.

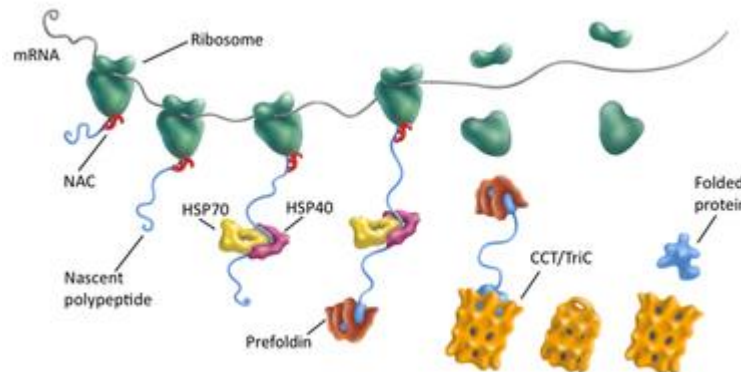


# Proces zwijania się białka – udział chaperonów



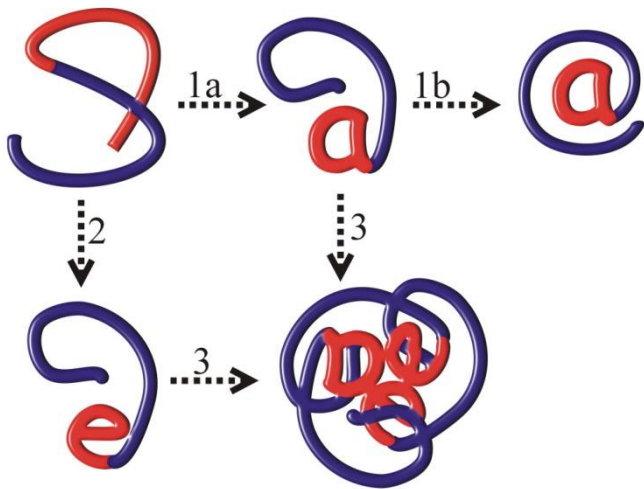
Białko chaperonowe Hsp70

THE CELL, Fourth Edition, Figure 8.21 © 2006 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

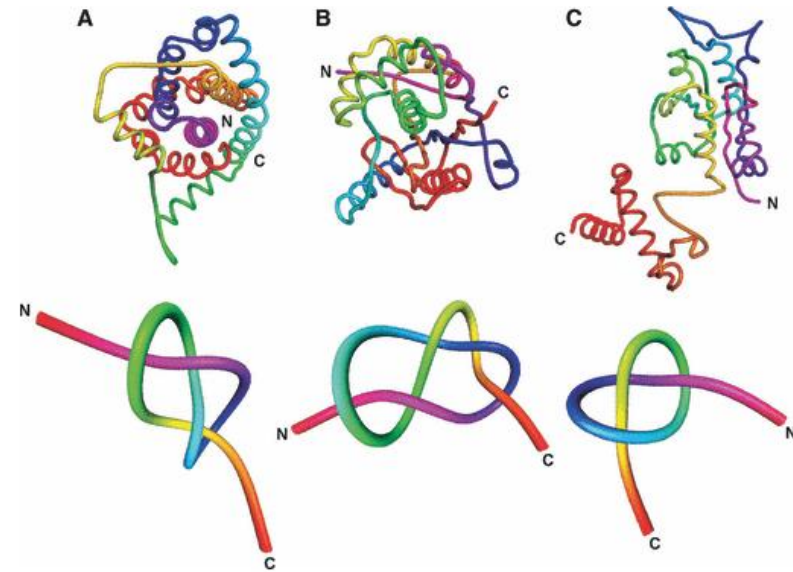




# Proces zwijania się białka – misfolding



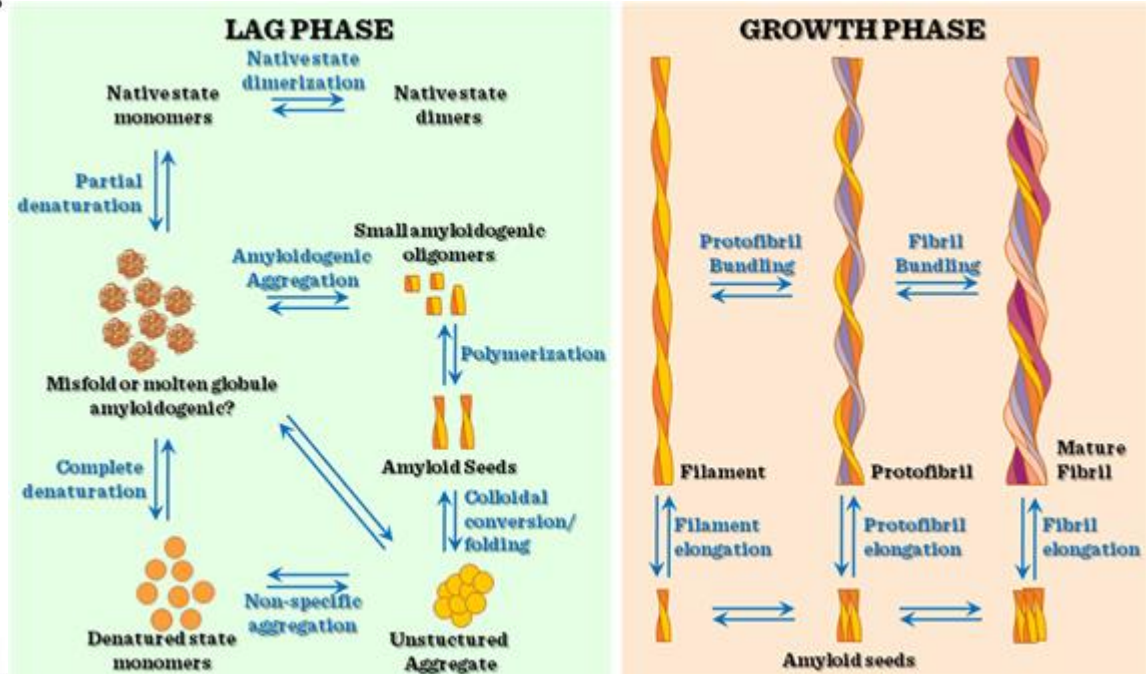
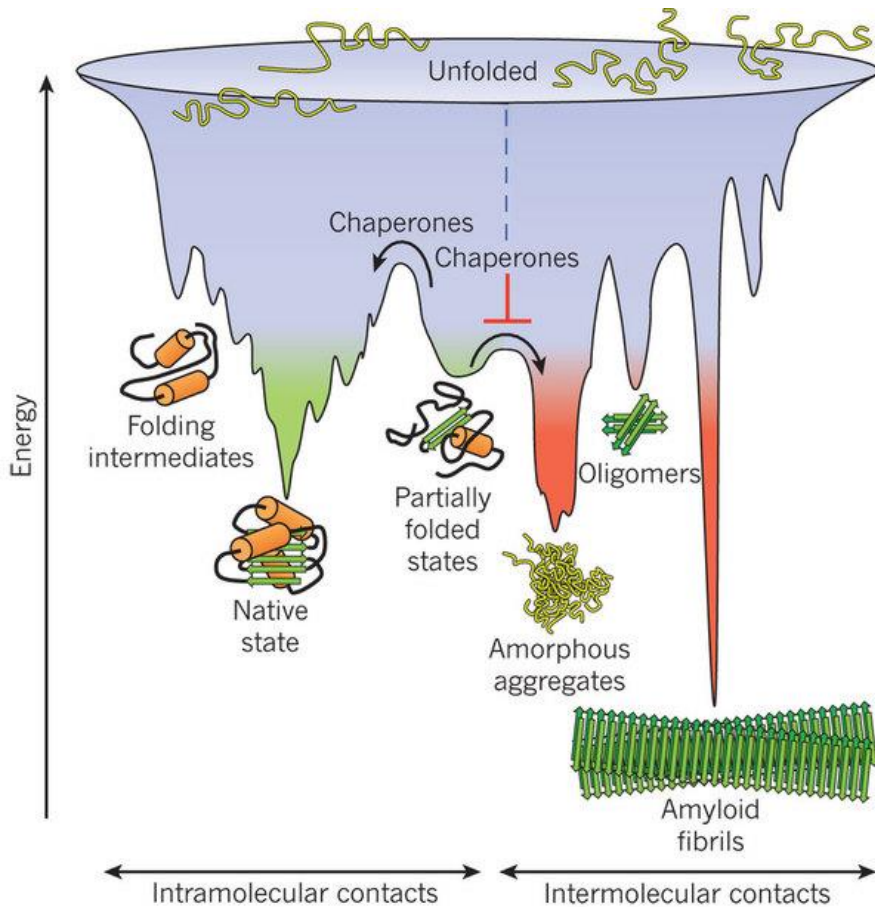
Schemat misfoldingu i powstawania agregatów



Enzymy z węzłami: struktury prawidłowo zwinięte!  
PDB: 1YVE, 1XD3, 1UAJ.



# Proces zwijania się białka – amyloidy



## Powstawanie amyloidów

Wczesne formy amyloidów - najbardziej szkodliwe?

Amyloidy są termodynamicznie trwalsze niż natywne białko! Także są celami leków.



# Klasyfikacje leków według:

- **Efektu farmakologicznego**

przeciwbólne, antyalergiczne, antybiotyki

- **Struktury chemicznej**

penicyliny, opiaty, benzodiazepiny, steroidy

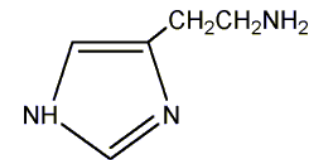
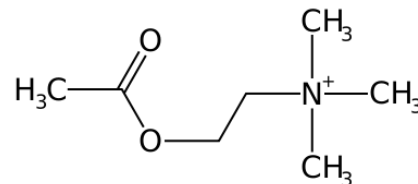
- **Docelowego układu w organizmie**

np. leki antyhistaminowe – blokują wytwarzanie lub uwalnianie histaminy

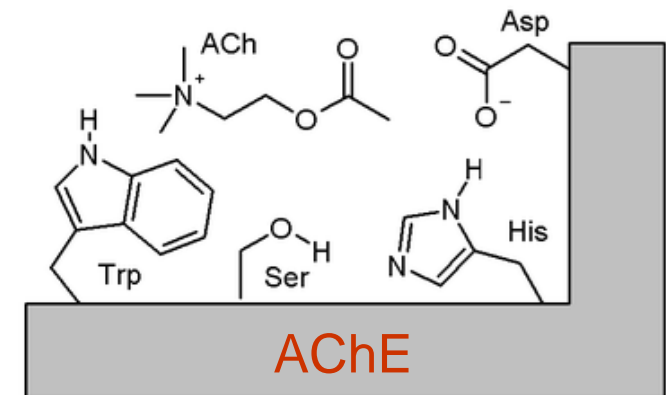
- **Miejsca akcji leku**

np. antycholinesterazy - hamują rozkład ACh przez

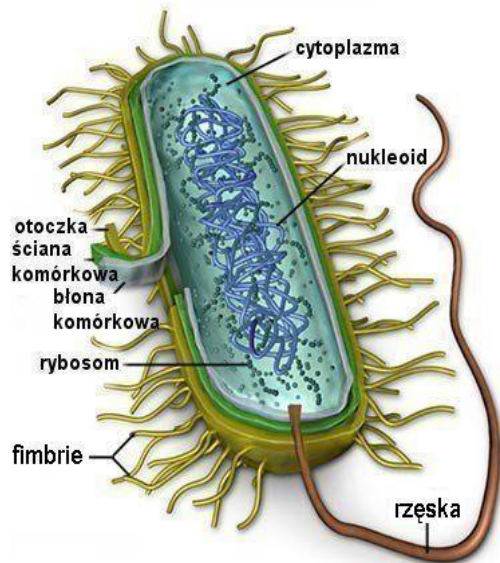
Stosowane w leczeniu choroby Alzheimera



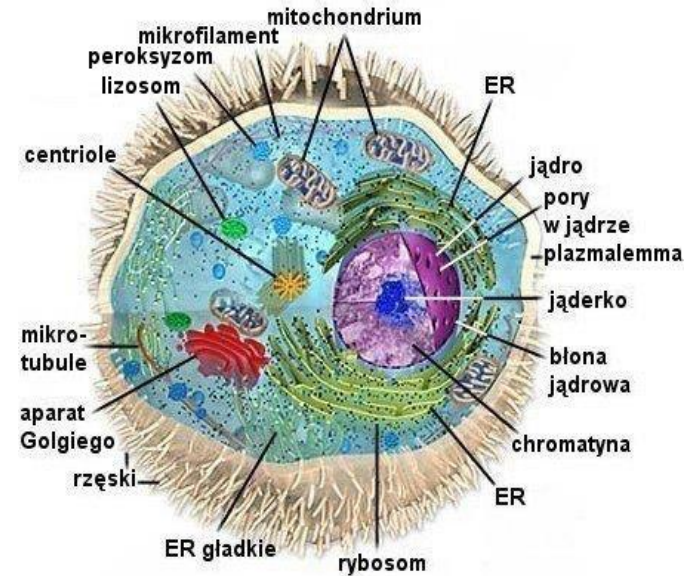
**Histamina**



# Miejsca działania leków



komórka bakteryjna

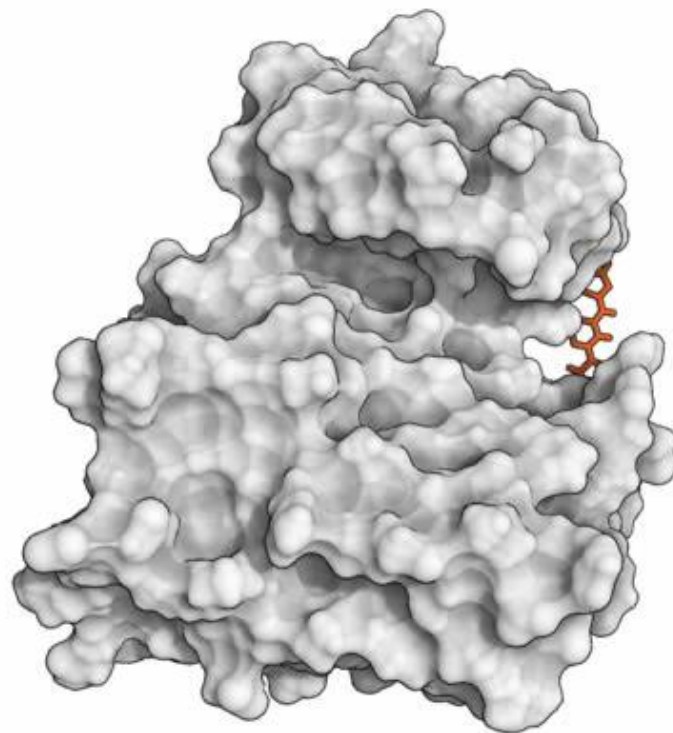


komórka zwierzęca

- Białka (glikoproteiny): enzymy i receptory komórkowe
- Kwasy nukleinowe DNA i RNA (rybosom)
- Lipidy: tworzenie tunelu w błonie (grzybobójcze) lub jako przekaźnik jonów



## Dynamika wiązania ligandów (substrat, inhibitor, ...)



### Wiązanie do enzymu

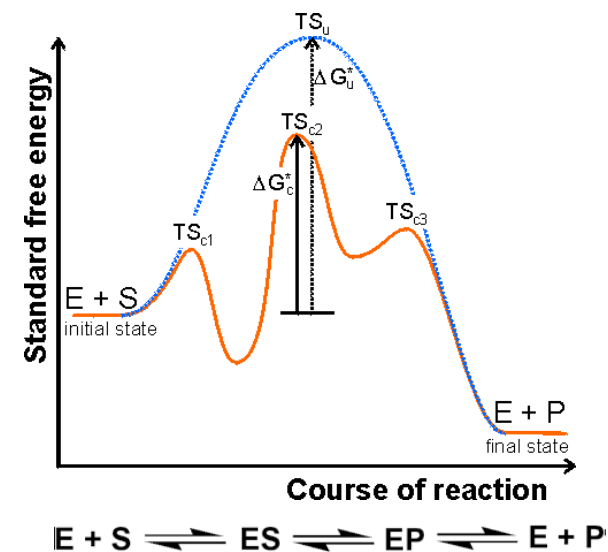
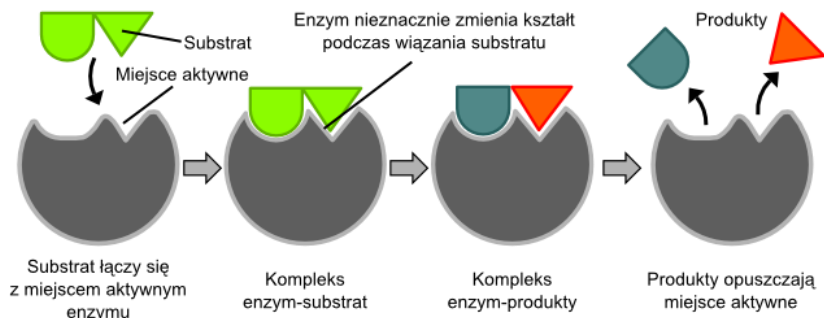
Symulacja dynamiki molekularnej ~1 ms (all-atom, w roztworze wodnym)



# Wiązanie leków do białek - enzymy

## • Typy ligandów:

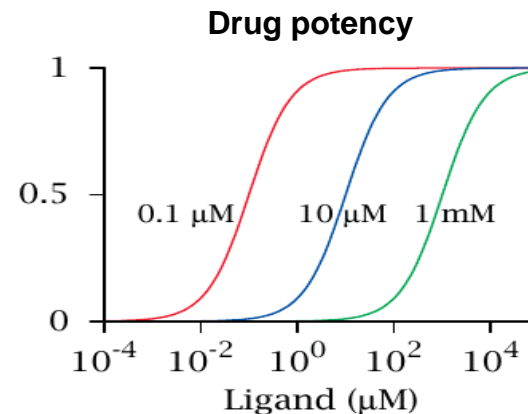
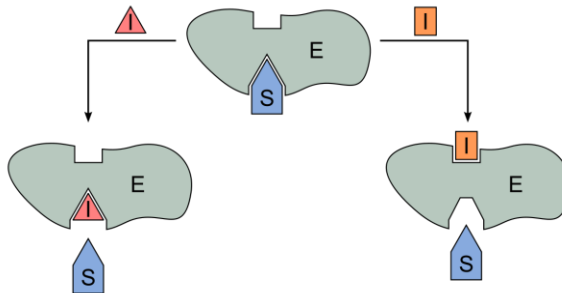
- substraty
- inhibitory



## • Typy inhibitorów:

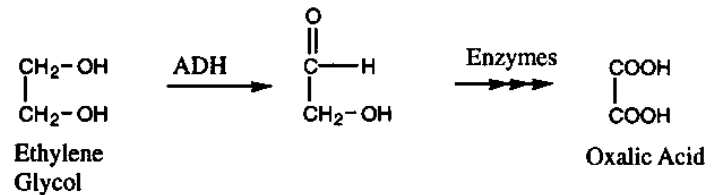
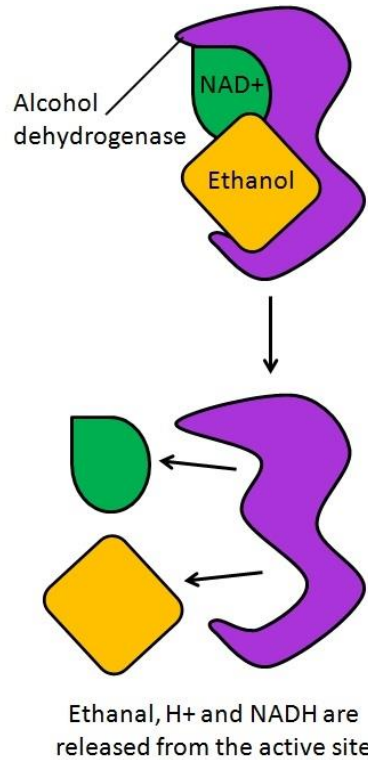
- inhibitory współzawodnicze (odwracalne)
- Inhibitory niewspółzawodnicze

- nieodwracalne
- odwracalne (allosteryczne)

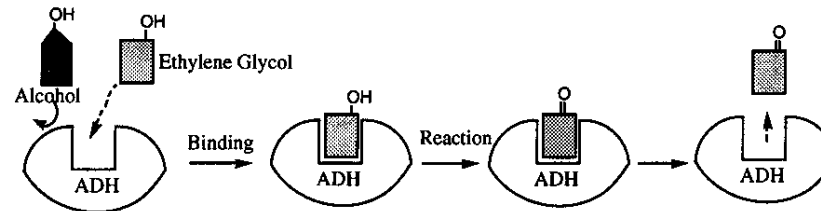




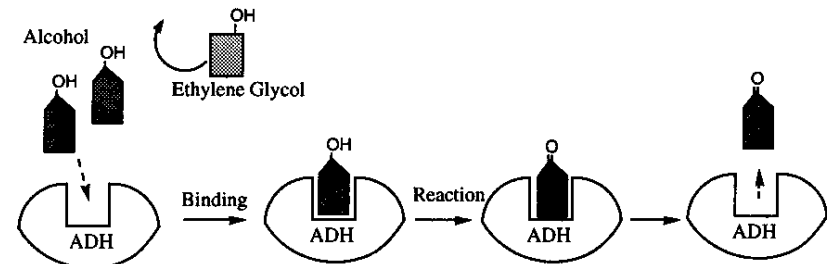
# Miejsce aktywne enzymu



OXIDATION OF ETHYLENE GLYCOL



BLOCKING WITH EXCESS ALCOHOL



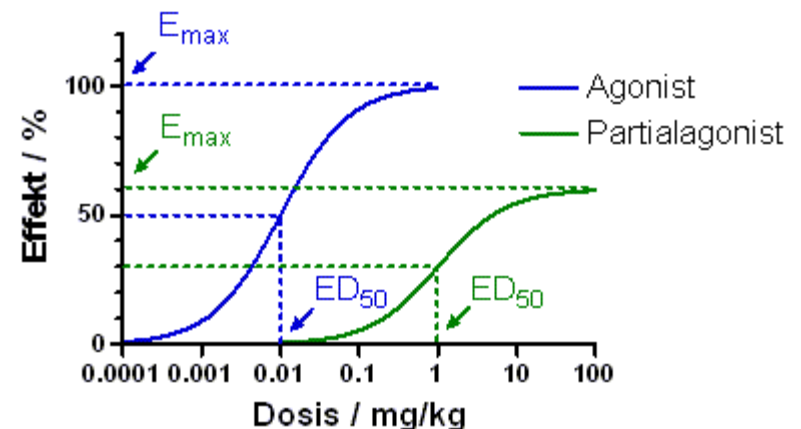
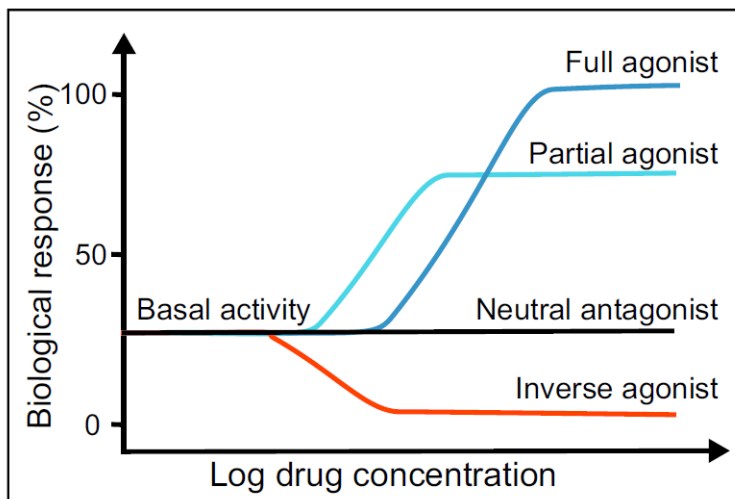
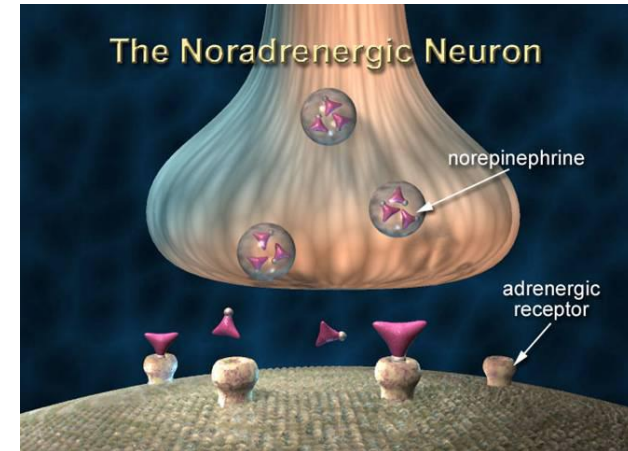
kofaktor NAD+ jest potrzebny do zajęcia reakcji





# Wiązanie leków do białek - receptory

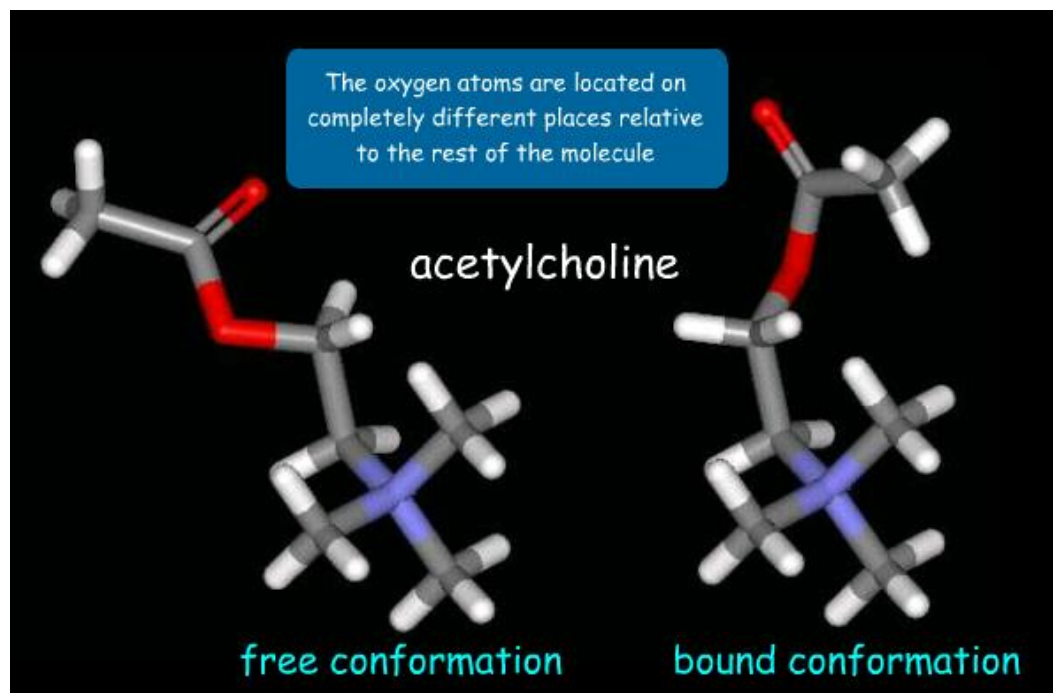
- **Wiązanie do receptorów**
  - **agoniści** (aktywują receptor)
  - **antagoniści** (blokują receptor)
  - **odwrotni (inwersyjni) agoniści** (zmniejszają naturalną aktywność receptora)



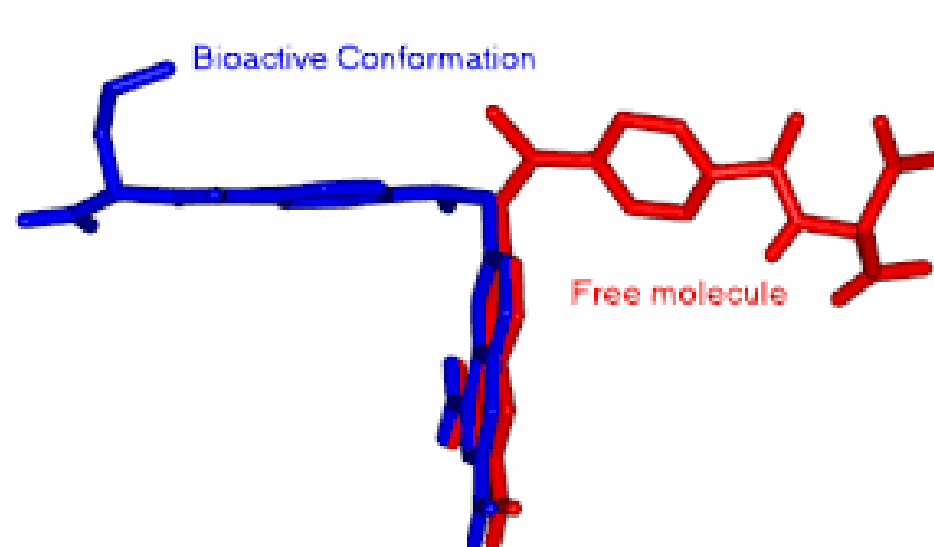
Siła wiązania ( $ED_{50}$ ) i efekt działania ( $E_{max}$ ) ligandów są niezależne w receptorach

# Adaptacja liganda podczas wiązania

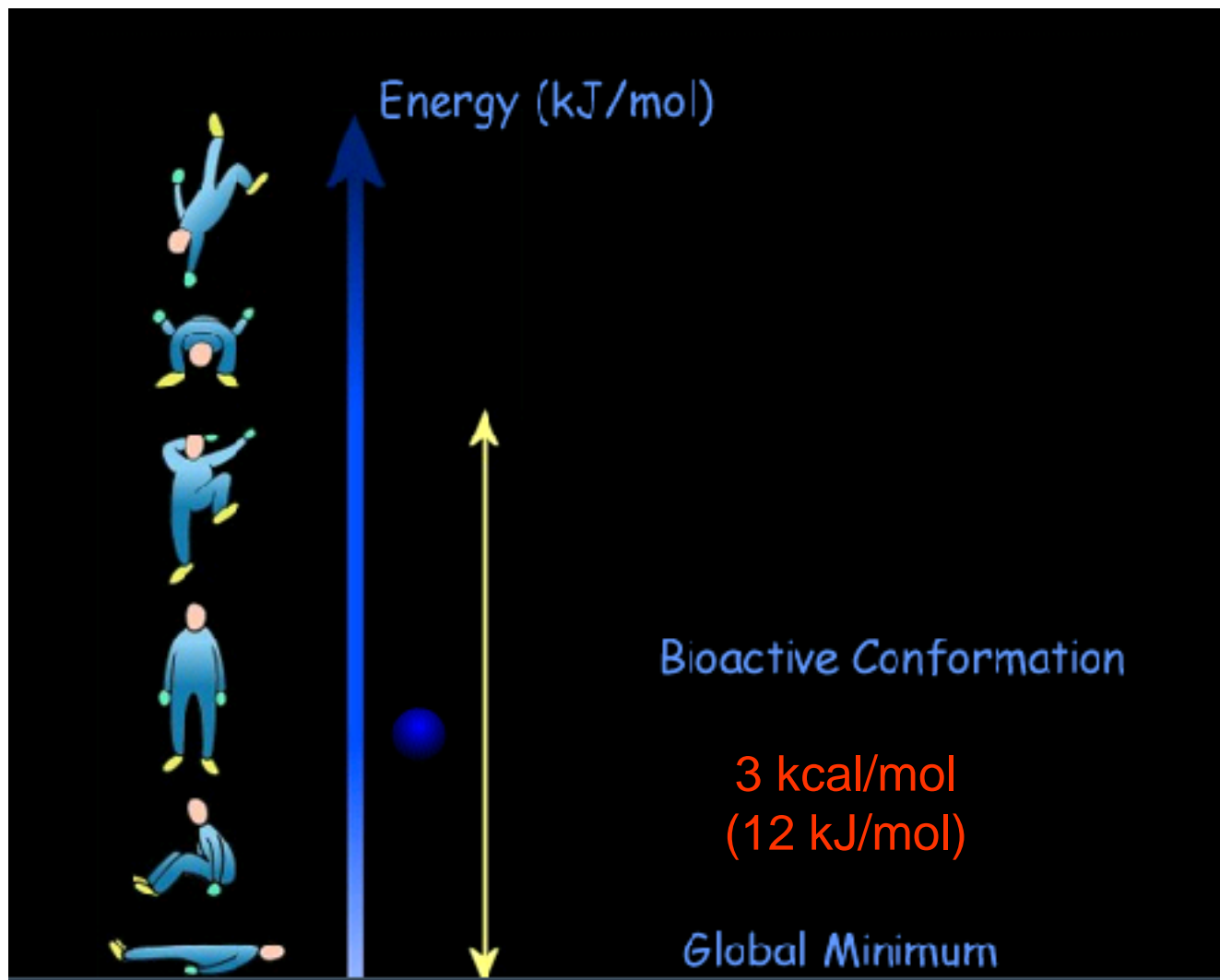
## konformacja bioaktywna



**konformacja  
bioaktywna**



# Konformacja bioaktywna liganda

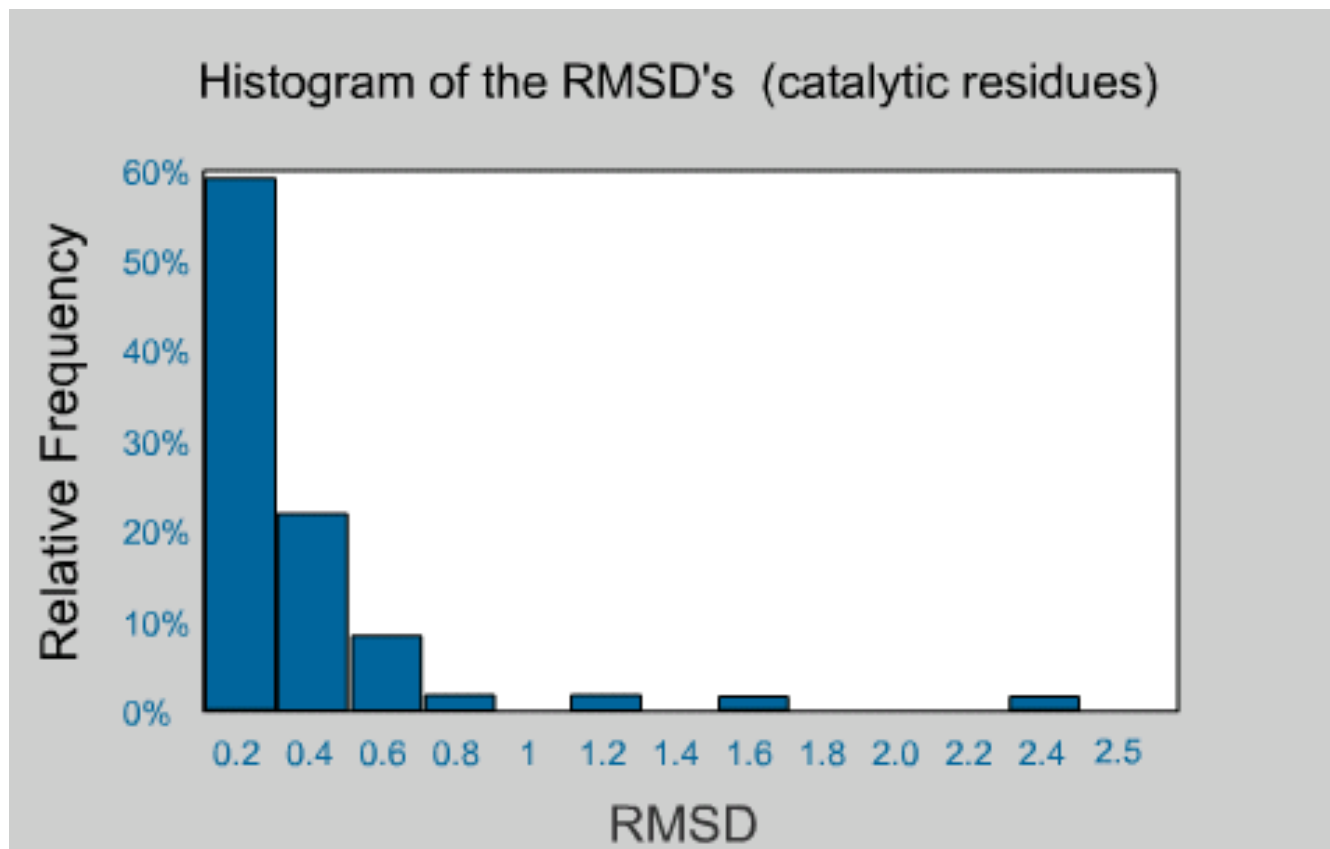




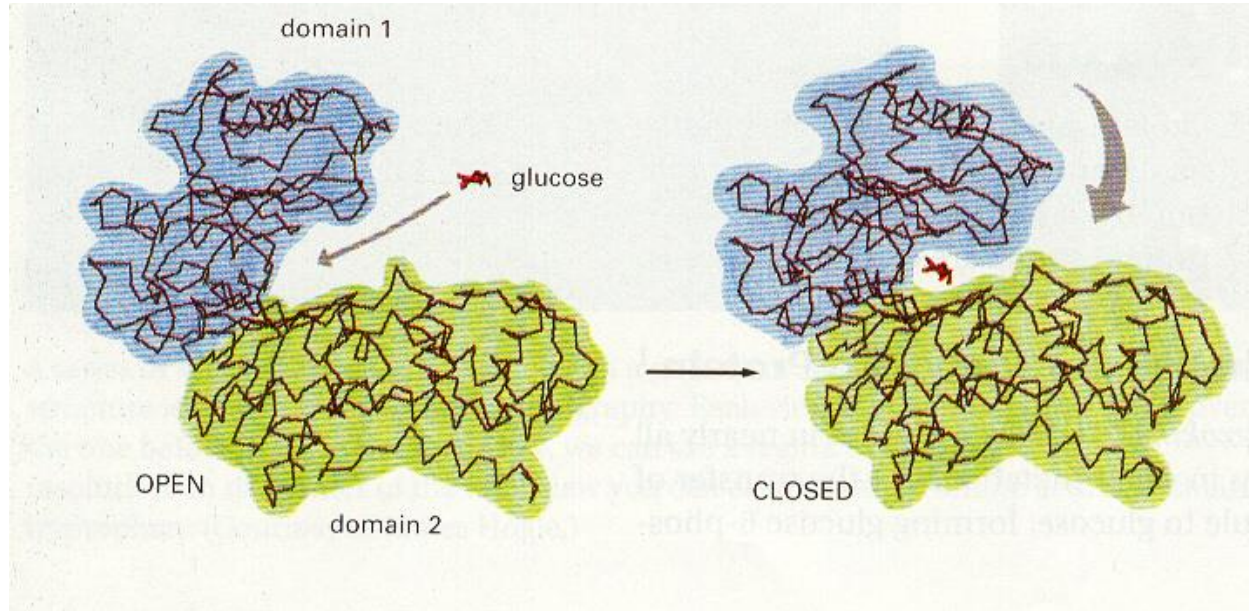


# Adaptacja enzymu podczas wiązania

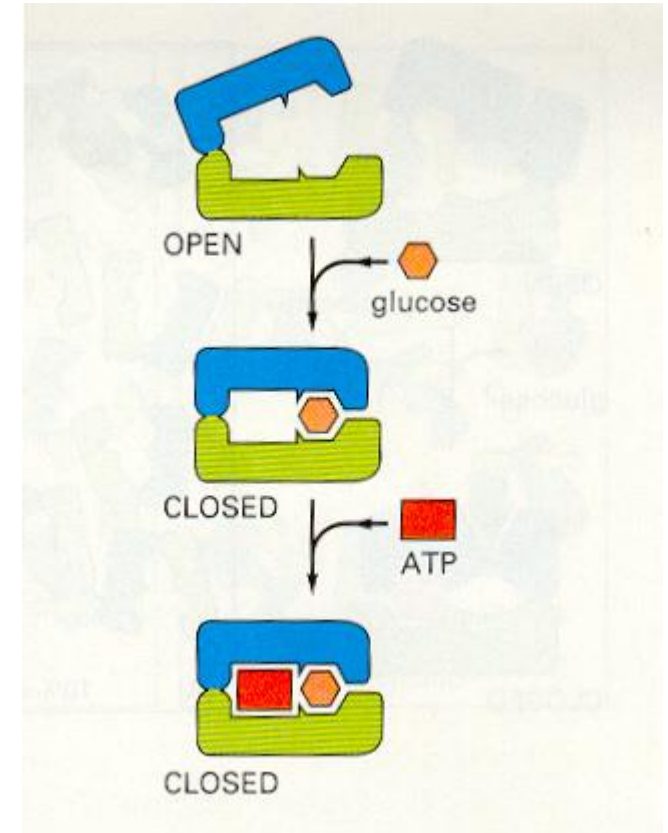
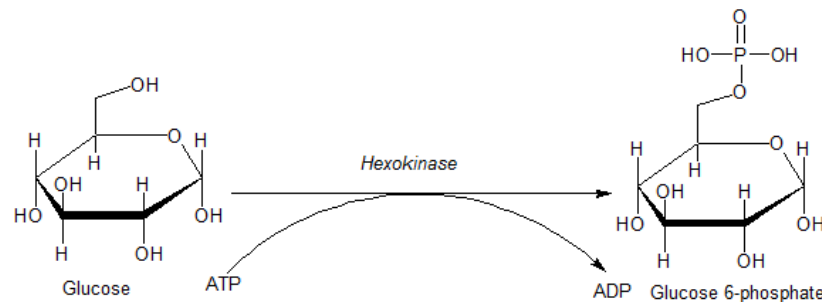
## reszty katalityczne



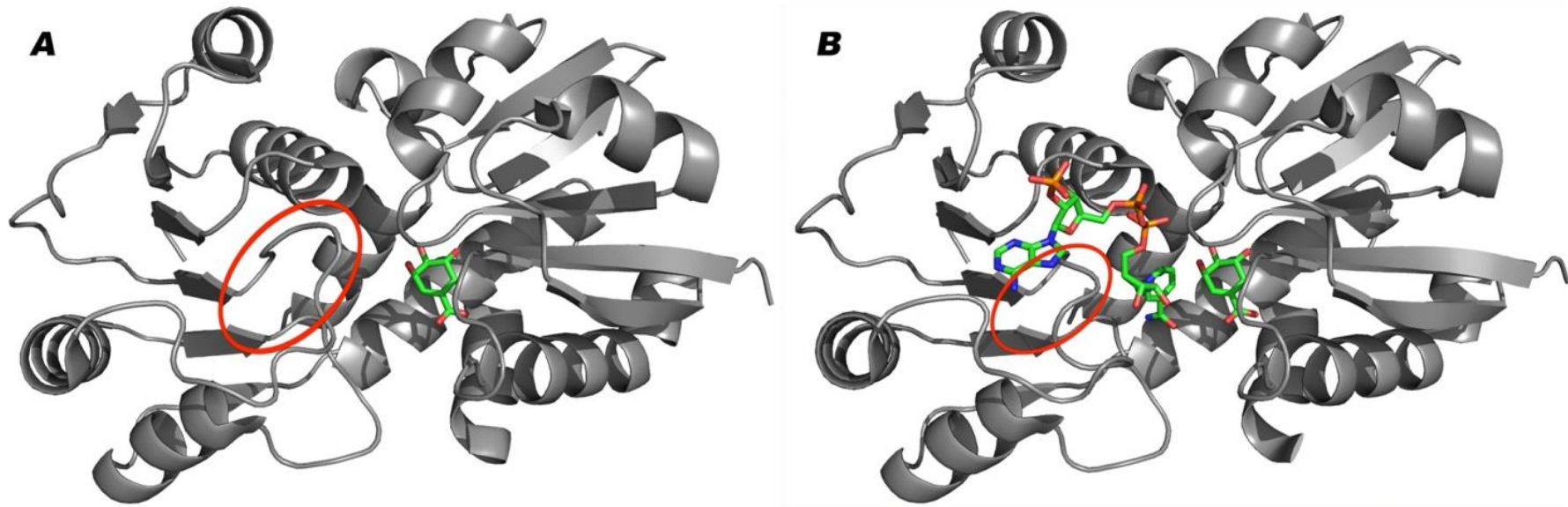
# Duże zmiany konformacyjne białka selekcja konformacji przez ligand



Glucose hexokinase



# Zmiany konformacyjne enzymów podczas wiązania ligandów



Shikimate dehydrogenase from *Helicobacter pylori*  
 substratem jest kwas szikimowy, również kwas chinowy (quinic acid)  
 → biosynteza Phe, Tyr, Trp + leki p.bakteryjne, p.wirusowe, p.zapalne

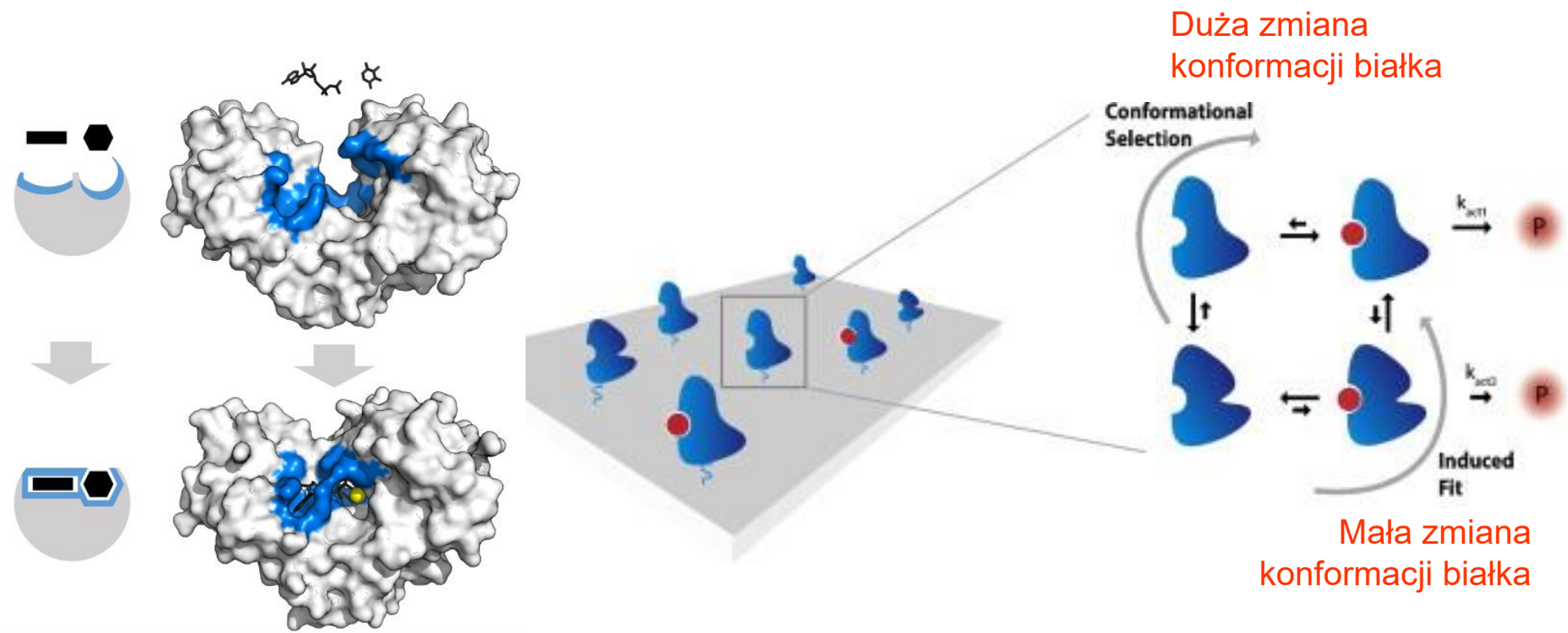
Struktura bez kofaktora (PDB id:3PHH)

z kofaktorem (PDB id: 3PHI)

**Indukowane dopasowanie**

# Mechanizmy wiązania ligandów

## Indukowane dopasowanie i selekcja konformacyjna



Uzupełnianie się obydwu mechanizmów





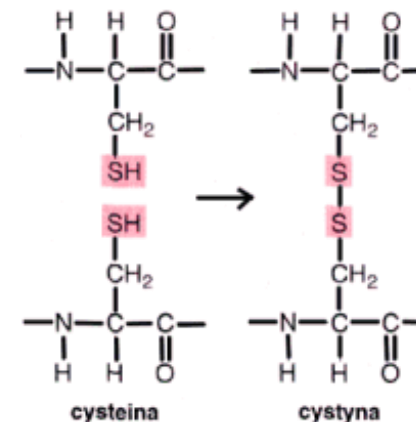
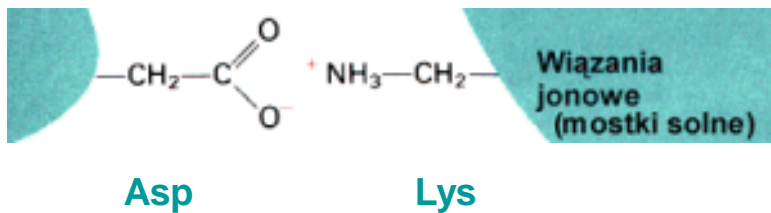
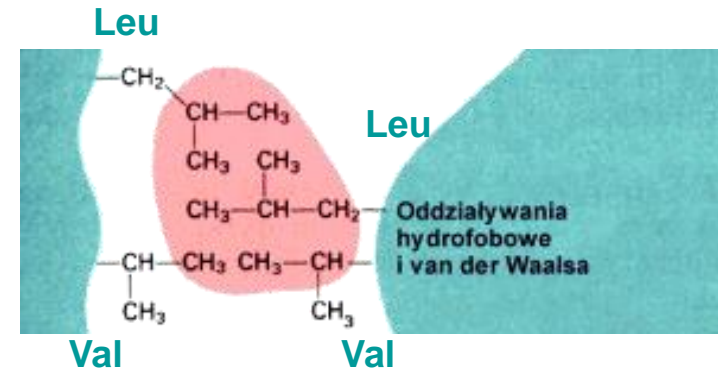
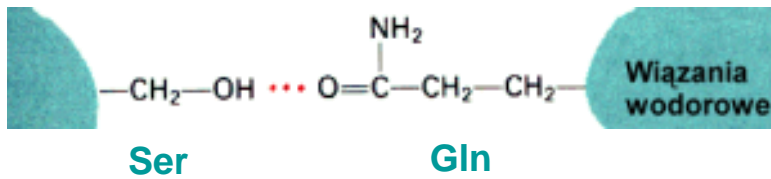
# Modelowanie rozpoznawania w układzie lek-receptor

| rok  | model                                                                                   | autor                                                                  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1890 | klucza i zamka<br>( <i>lock-and-key</i> )<br>→ komplementarność                         | Emil Fischer                                                           |
| 1958 | indukowanego dopasowania<br>( <i>induced fit</i> )<br>→ tolerancja                      | Daniel Koshland                                                        |
| 2003 | zespołu konformacji celu mol.<br>( <i>ensemble of conformations</i> )<br>→ różnorodność | Buyong Ma <i>et al.</i><br>Monod-Wyman-Changeux<br>(allosteric - 1961) |

**Wszystkie modele są złe, ale niektóre są użyteczne  
(George Box)**



# Wiązania (kierunkowość) i oddziaływania w łańcuchach bocznych





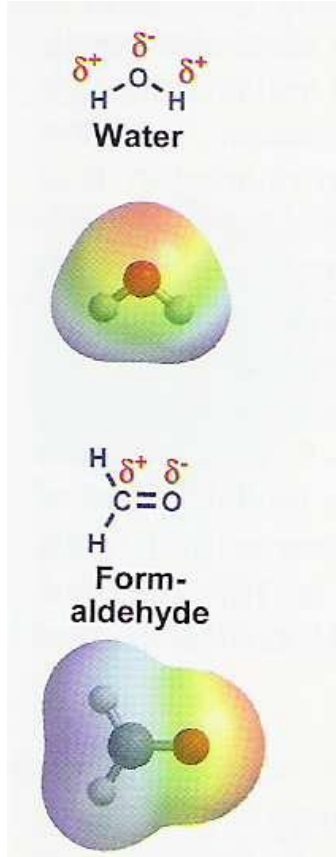
# Siły tworzące strukturę III-rzędową białka

- **wiązania kowalencyjne:**  $-S-S-$  (Cys ... Cys)  
(siła wiązania  $\approx 250$  kJ/mol)
- **oddziaływania jonowe:**  $-CO_2^- \cdots ^+H_3N-$  (Asp ... Lys)  
(siła wiązania  $\approx 20$  kJ/mol)
- **wiązania wodorowe:**  $-O-H \cdots O(H)-$  (Ser ... Ser)  
siła wiązania  $\approx 7 - 30$  kJ/mol
- **$\pi$ - $\pi$  stackingowe:** Ph ... Ph (Phe ... Phe)  
siła wiązania  $\approx 8 - 12$  kJ/mol
- **oddziaływania van der Waalsa:** C ... C (każdy atom)  
siła wiązania  $\approx 2$  kJ/mol

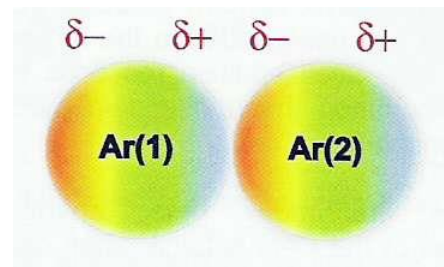
wiązania wodorowe i oddziaływania van der Waalsa są bardzo powszechne (także do oddziaływań z otaczającą wodą) i one decydują o III-rzędowej strukturze białka +  
[oddziaływanie ze środowiskiem woda/błona \(efekty entropowe\)](#)



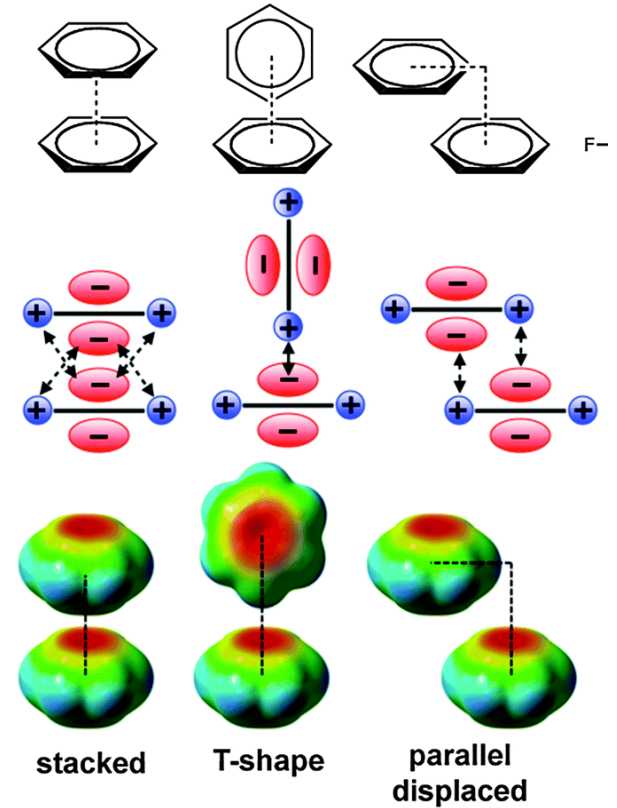
# Efekty polaryzacji ładunku



Stabilne ładunki cząstkowe



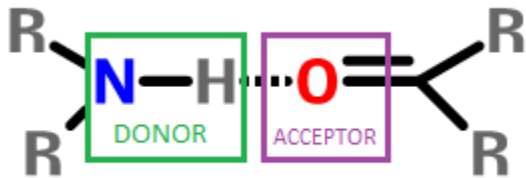
Oddziaływania pomiędzy molekułami niepolarnymi siły van der Waalsa  
Niestabilne ładunki cząstkowe



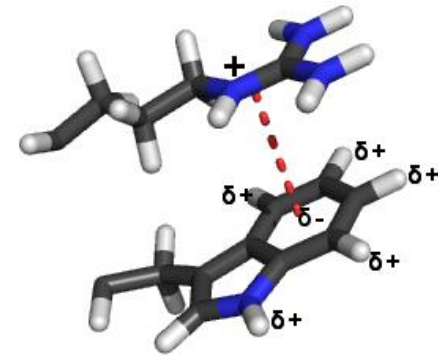
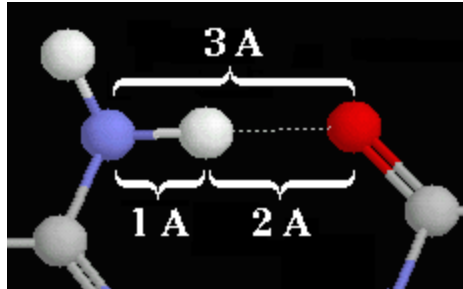
Oddziaływania stackingowe



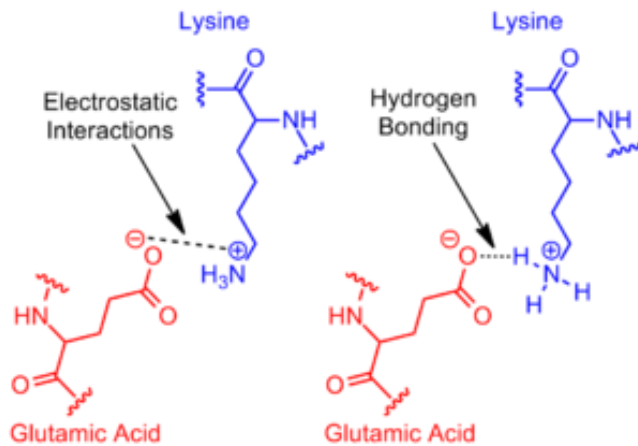
# Siły molekularnego oddziaływania



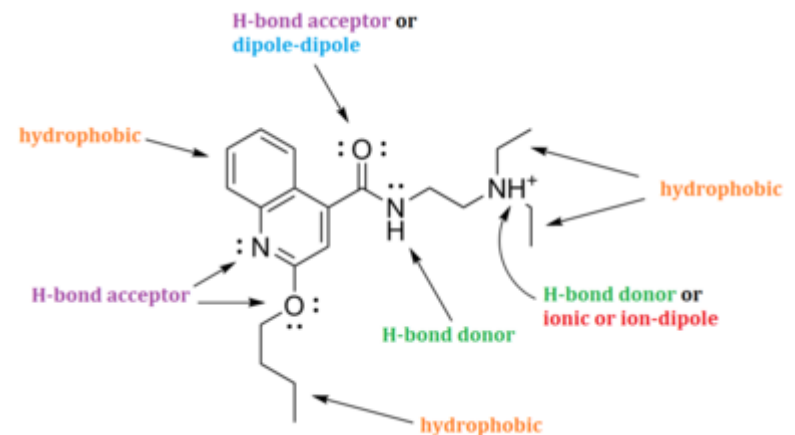
Wiązanie wodorowe



Oddziaływania elektronów  $\pi$ - $\pi$   
(nie tylko benzen-benzen)



Oddziaływania elektrostatyczne mieszane



Przykład oddziaływań w leku

Hydrofobowe = van der Waalsa + entropia

$\Delta H$

$\Delta S$