# Трехмерное представление молекул. Фармакофоры.

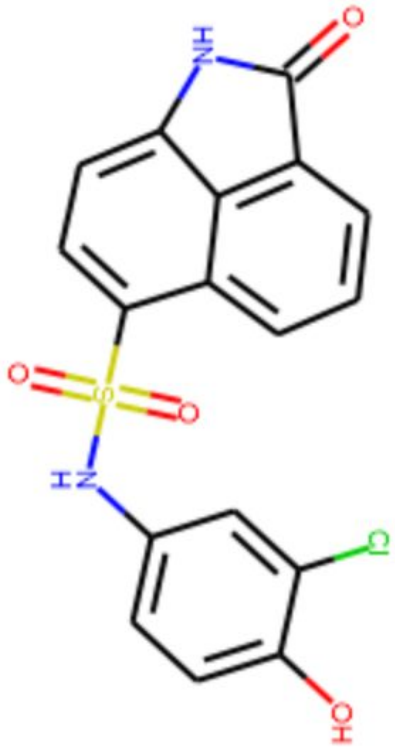
# Проблема трехмерного представления и выравнивания молекул

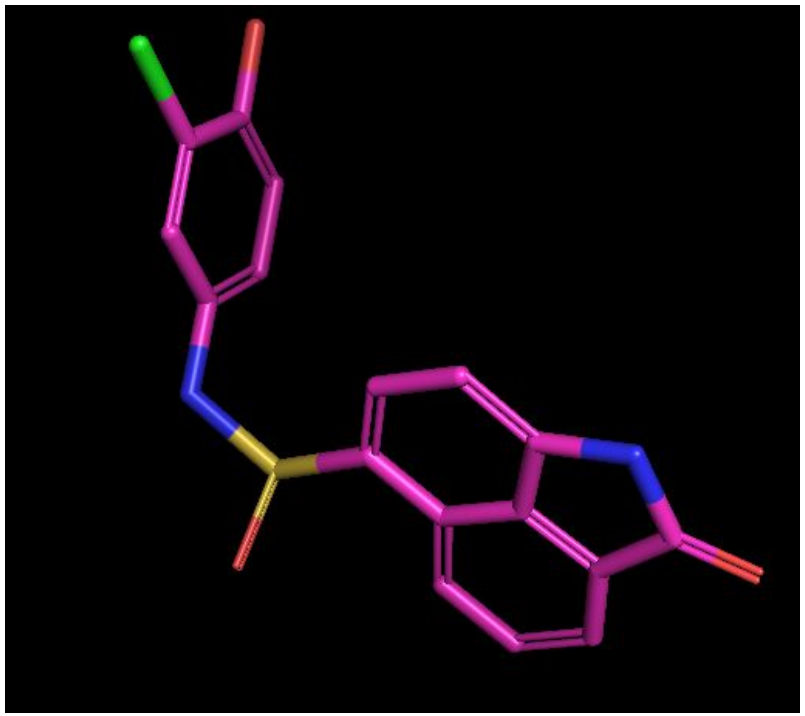
# Проблема перехода 2D – 3D

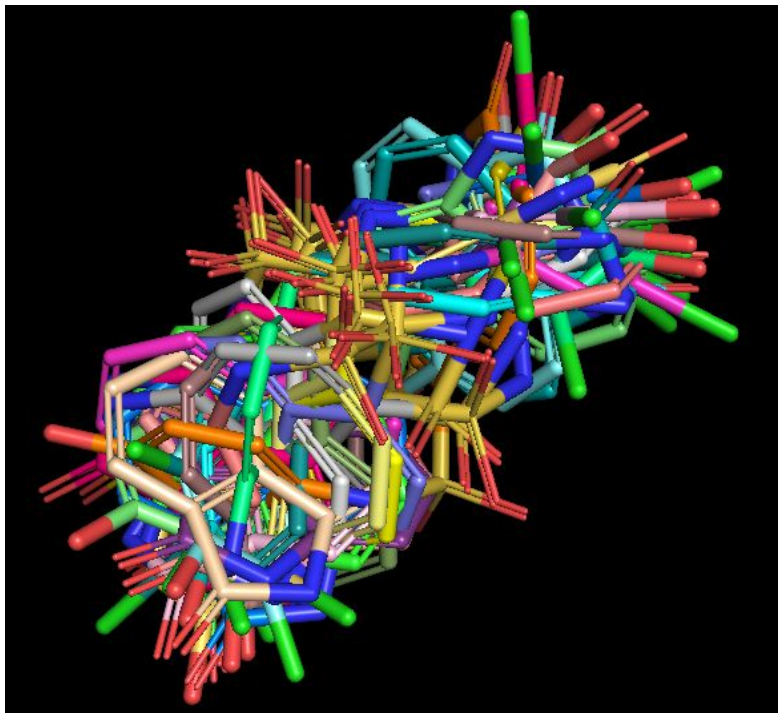
O=C1Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3ccc(O)c(Cl)c3)c3cccc1c23


?

# Виной всему - **Rotatable bonds**





**Implement in RDKit !!**

# Решение – минимизация энергии молекулы

Молекула стремится пребывать в состоянии с наименьшей энергией.

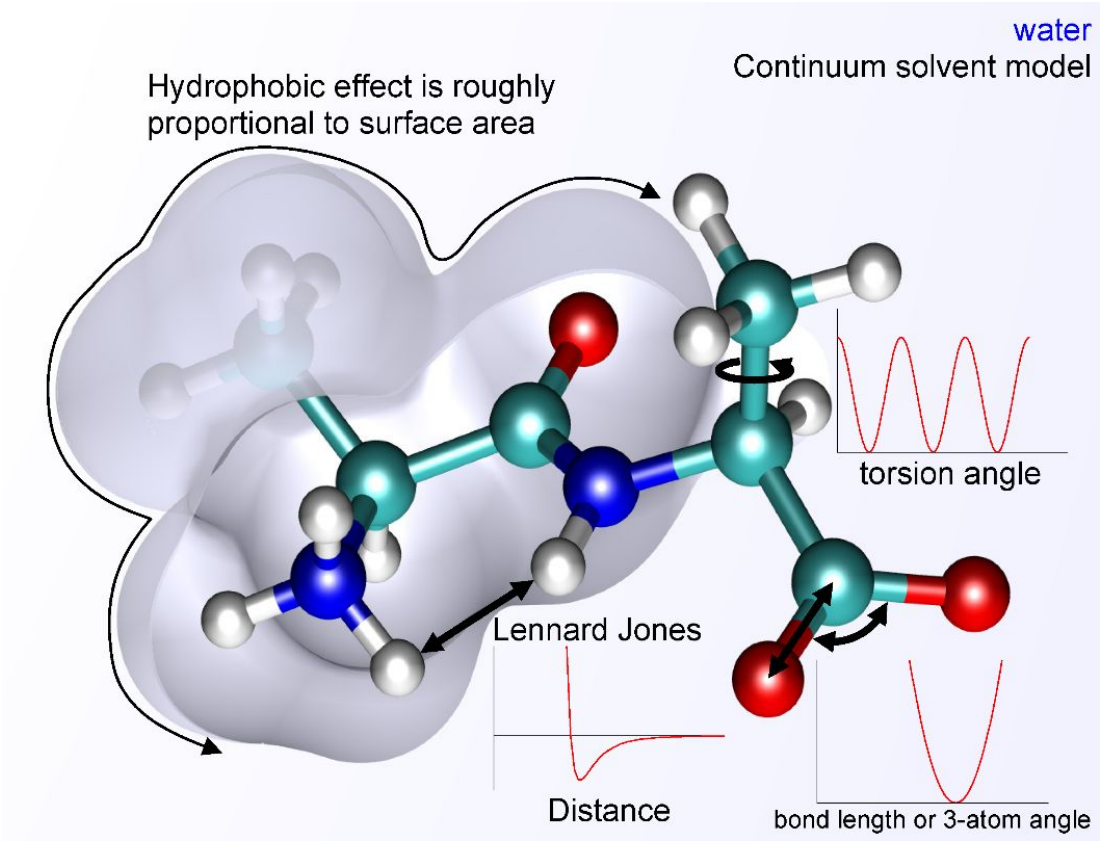
Как найти значение энергии молекулы?

1. Quantum mechanics
2. Semi-empirical
3. Force-field

$$H(t)\,|\,\psi(t)\rangle = i\hbar\frac{d}{dt}\,|\,\psi(t)\rangle$$

# Force Fields

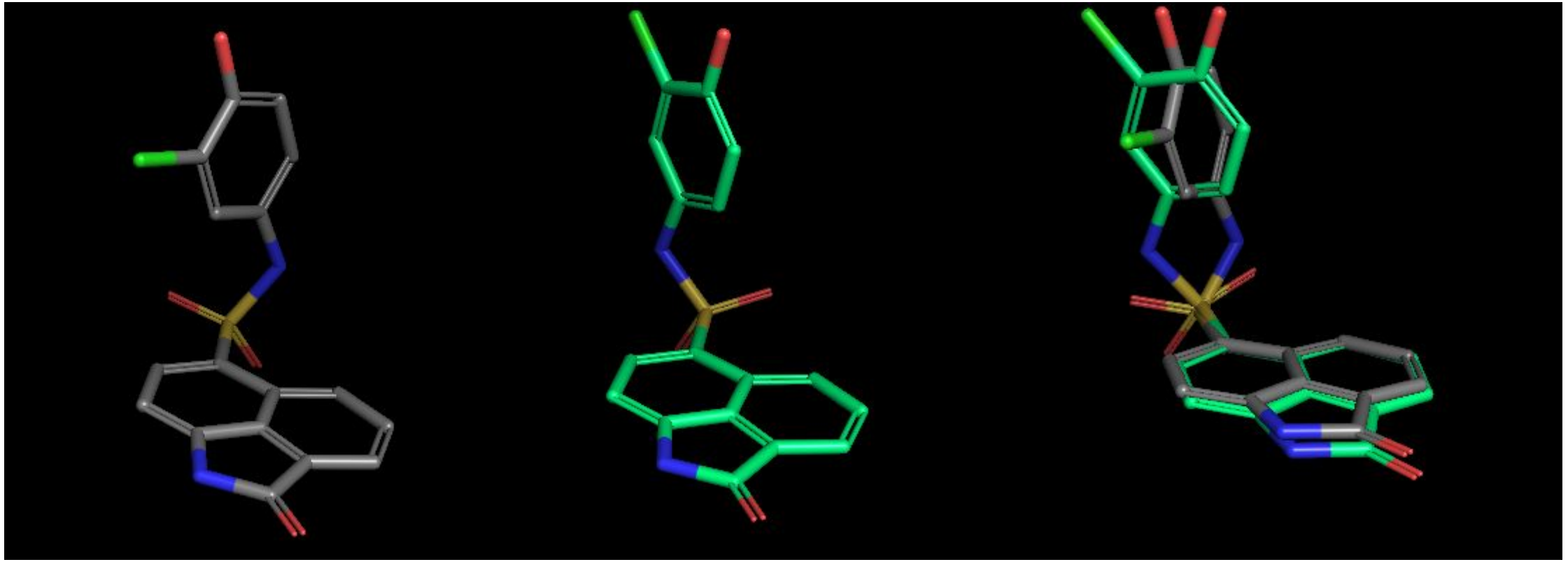
$$E_{\text{total}} = E_{\text{bonded}} + E_{\text{nonbonded}}$$




$$E_{\text{bonded}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}}$$

$$E_{\text{nonbonded}} = E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{van der Waals}}$$

# MMFF optimization



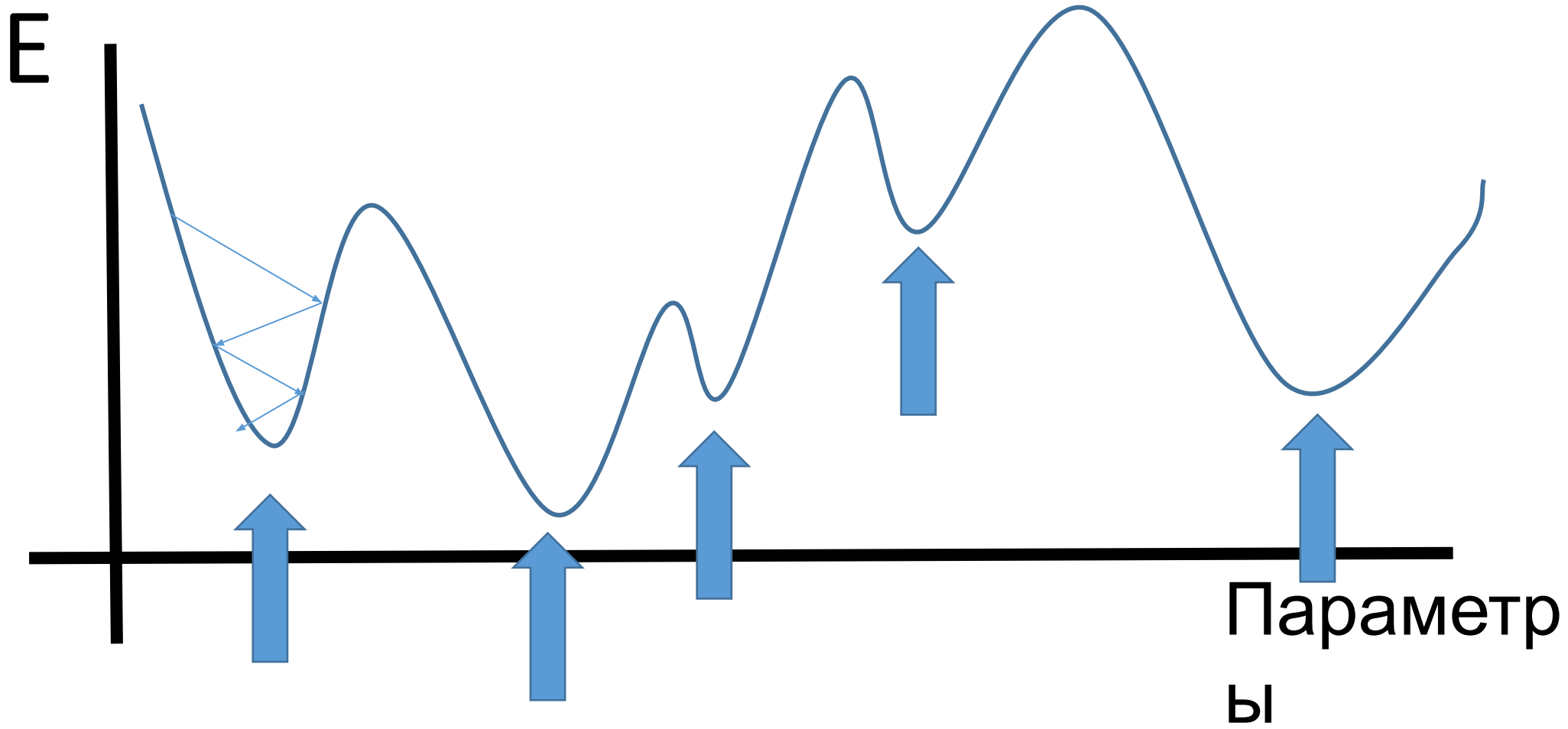
46,95

48,27

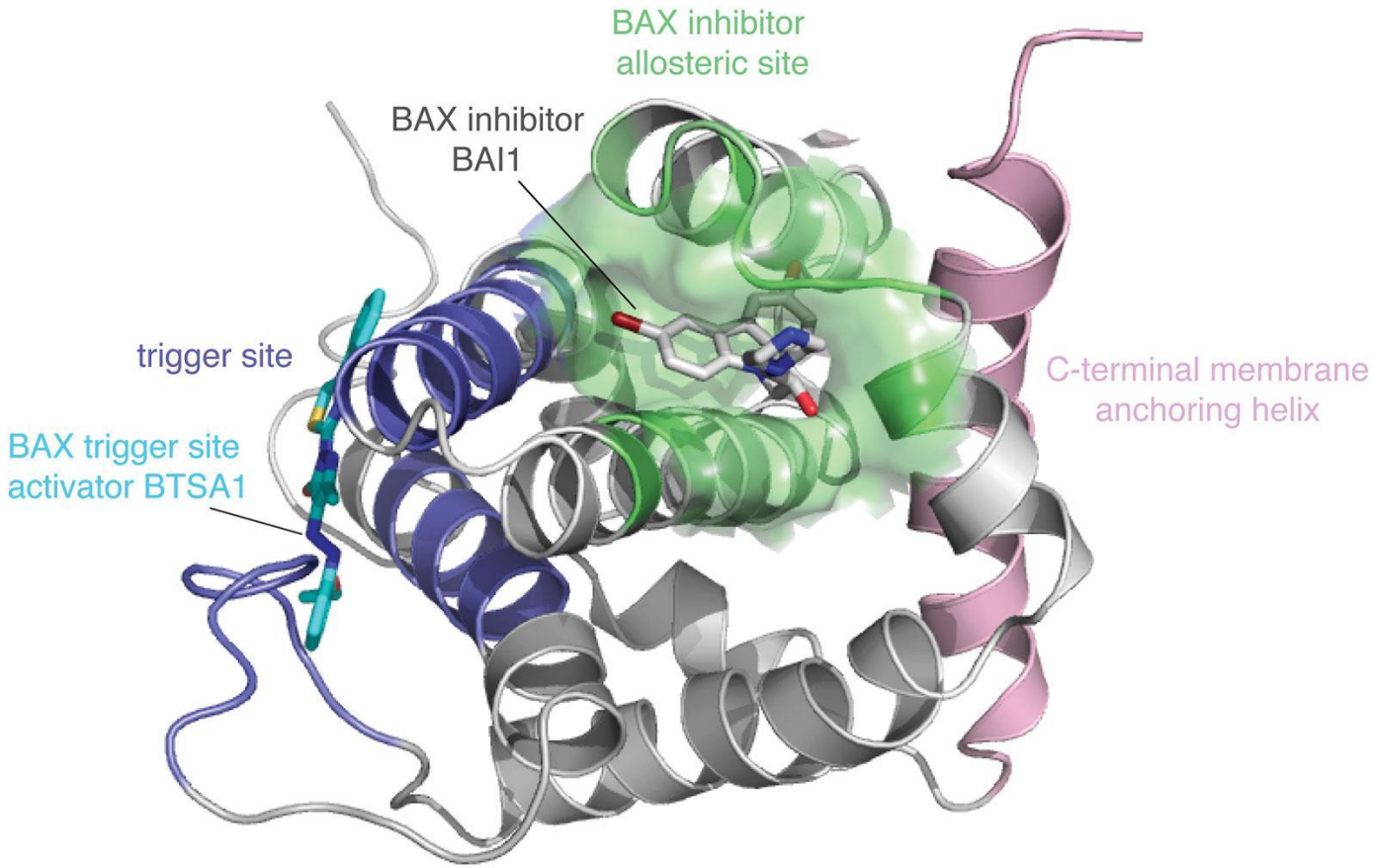
наложение

**Implement in RDKit !!**

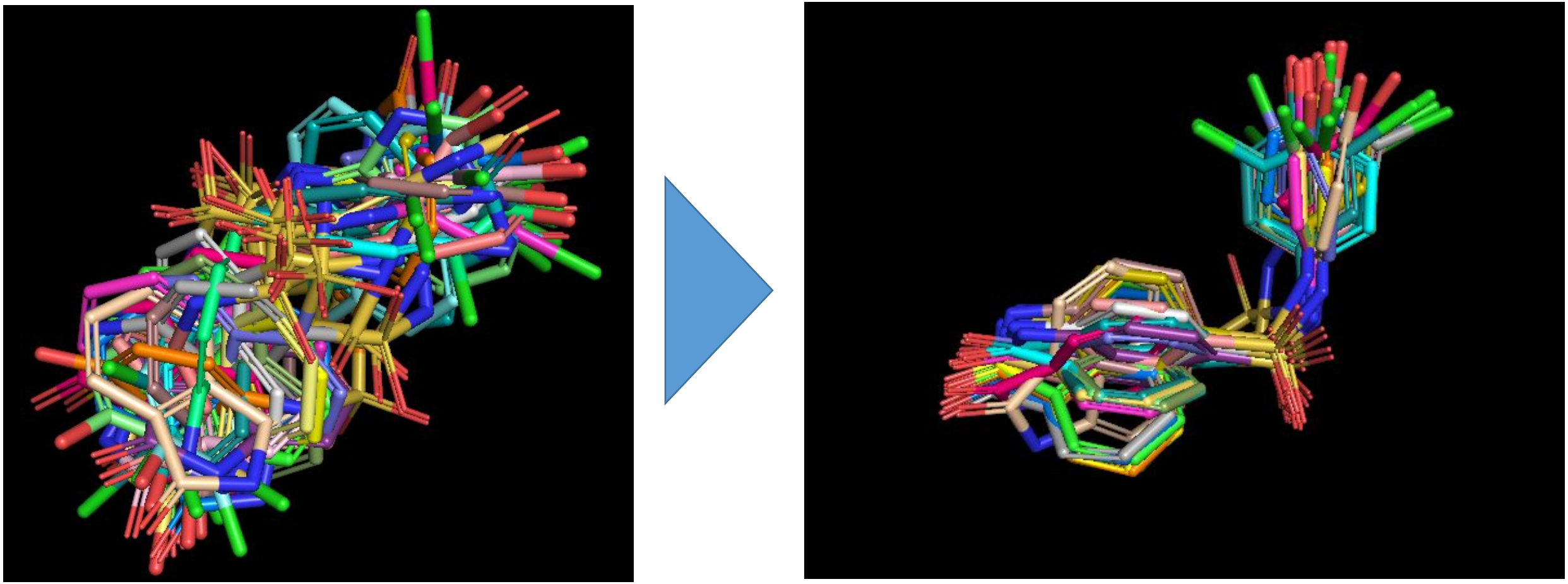
# Проблема локального минимума



# Проблема лиганд-рецепторного взаимодействия

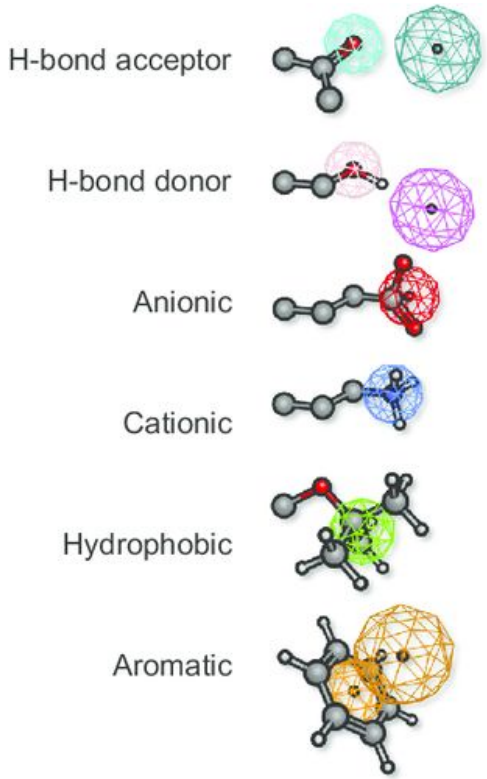


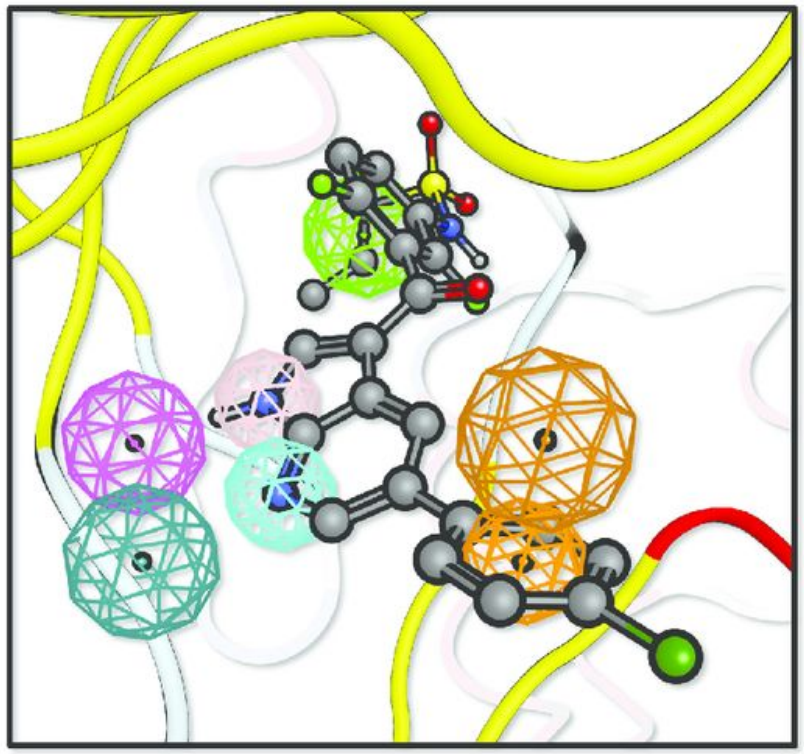
# Выравнивание и наложение молекул



# Фармакофор

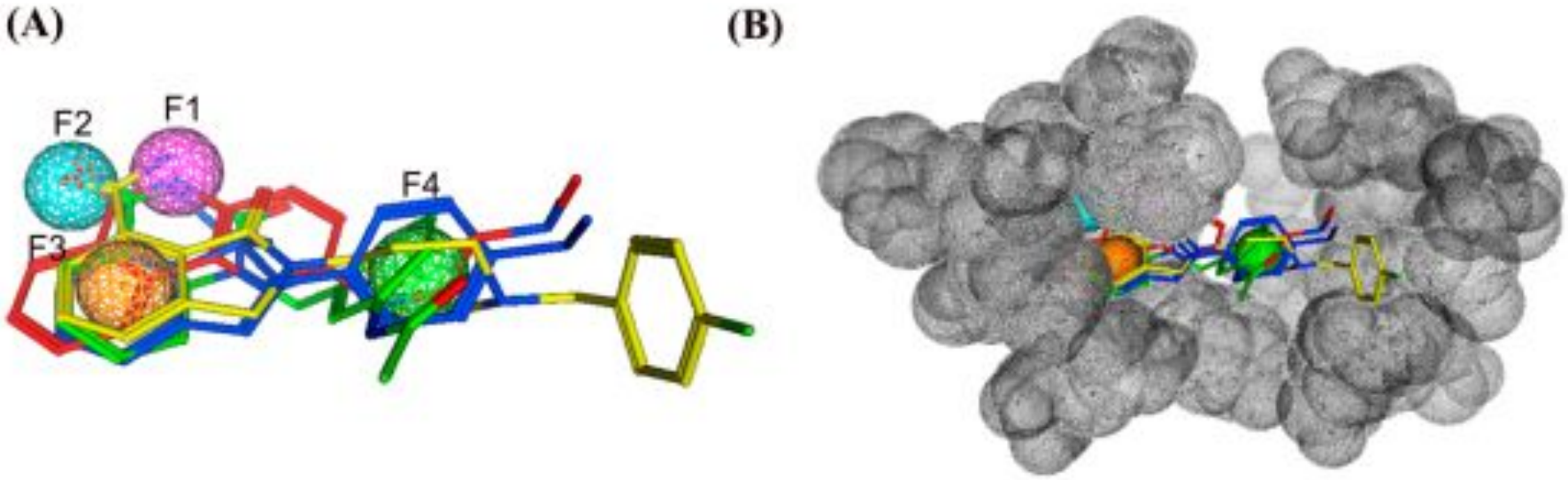
- это набор пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий с определённой биологической мишенью.
- Доноры водорода
- Акцепторы водорода
- Ароматические циклы
- Гидрофобные участки



# Моделирование фармакофора

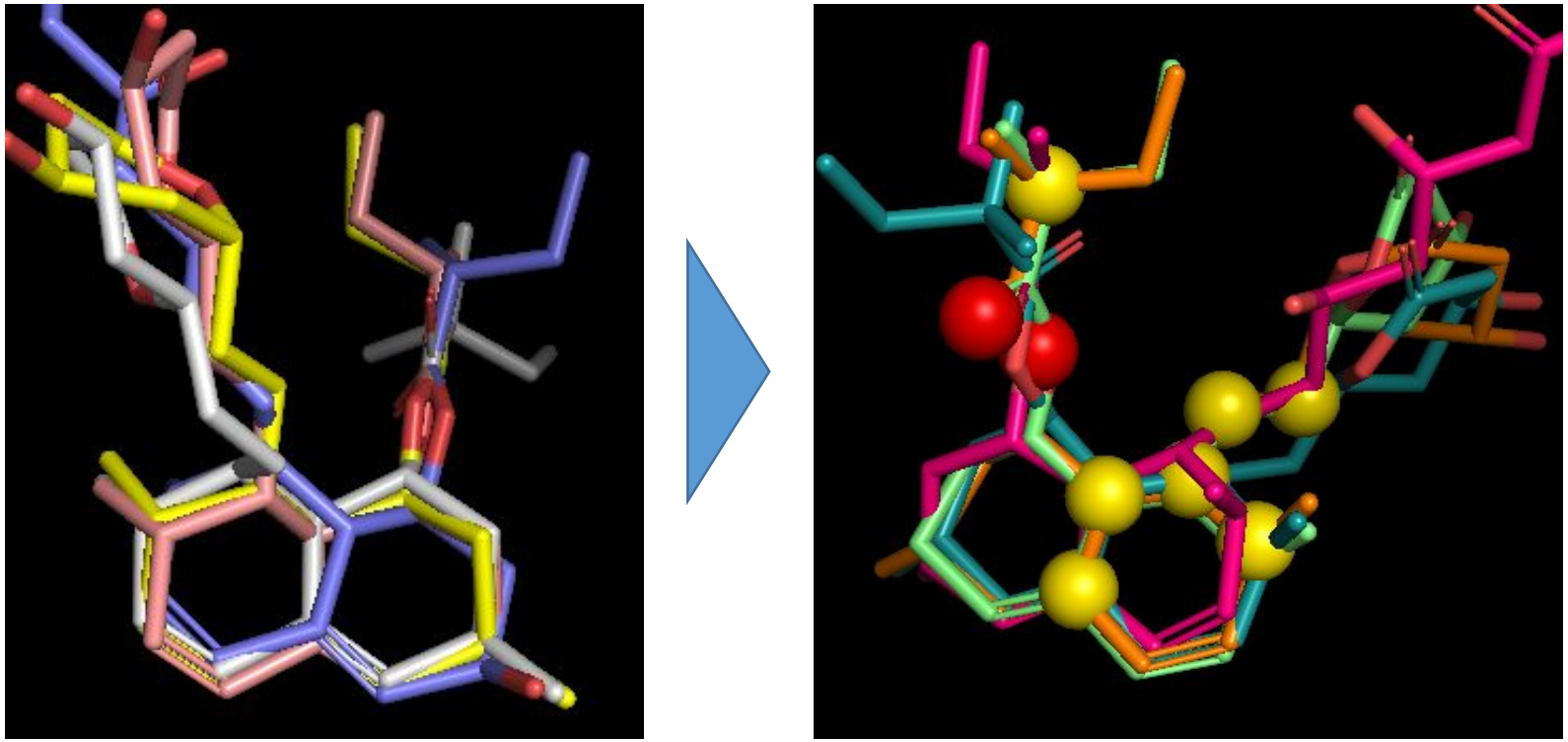
- Ligand-based
- Structure-based



# Ligand-based

Этапы

1. Выравнивание и наложение молекул
2. Выявление общих фармакофорных центров



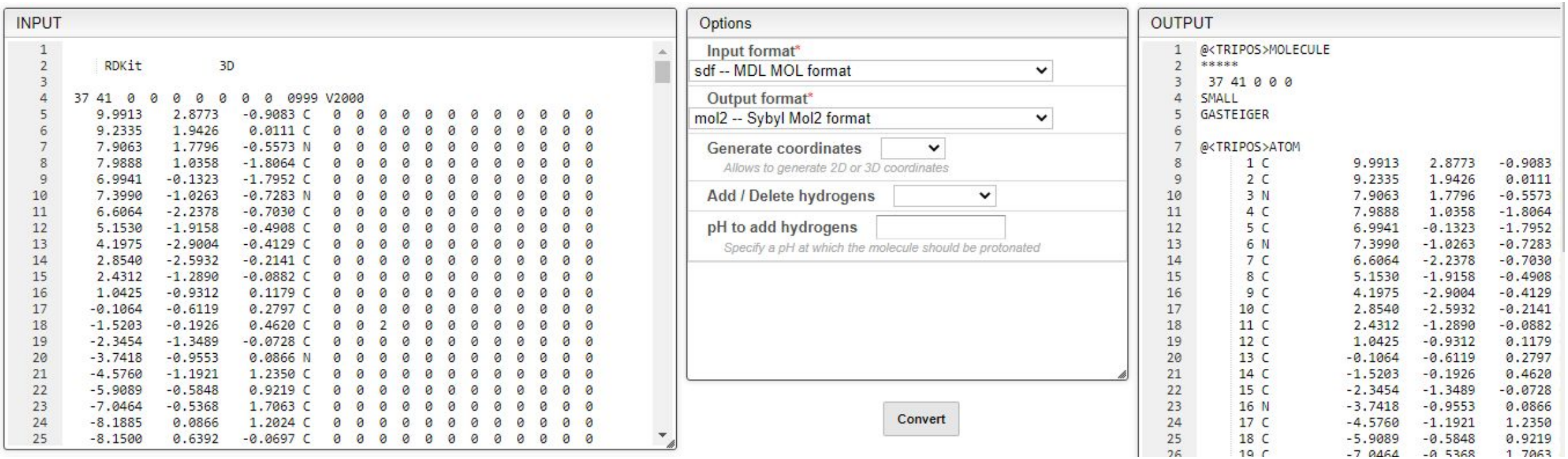
In [18]:
```
print("Centroid molecules from first 5 clusters:")
# Draw molecules
Draw.MolsToGridImage(
    [compounds[clusters[i][0]][0] for i in range(5)],
    legends=[compounds[clusters[i][0]][1] for i in range(5)],
    molsPerRow=5,
)
```

```
Centroid molecules from first 5 clusters:
```

Out[18]:


In [29]:
```
mols = [compounds[clusters[i][0]][0] for i in range(5)]
mols = [AllChem.AddHs(m) for m in mols]
[AllChem.EmbedMolecule(m) for m in mols]
mols = [AllChem.RemoveHs(m) for m in mols]
w = AllChem.SDWriter('my_mols.sdf')
for m in mols:
    w.write(m)
w.close()
```

# http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/FormatConverter/index.html



# PharmaGist

**Webserver**

[About] [WebServer] [Download] [FAQ] [Help / Getting Started] Contact: duhovka@gmail.com ppdock@tau.ac.il

---

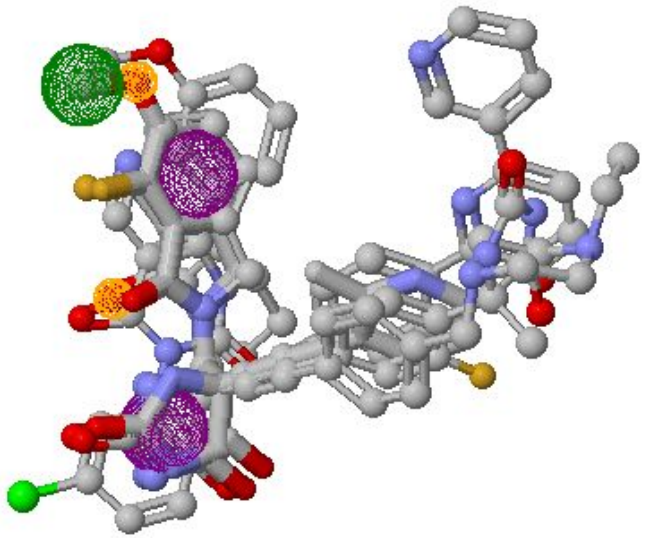
Upload Input Molecules in Mol2 Format (e.g. input examples) Выберите файл Файл не выбран

No. of Output Pharmacophores: 5

E-Mail Address:

Отправить Clear

Advanced Options:
[Show][Hide]



Pharmacophore | Filters | Viewer

Submit Query

| | Pharmacophore Class | x | y | z | Radius | Enabled | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| > | HydrogenAcceptor | -0.06 | 13.16 | -5.01 | 0.50 | ☑ | |
| > | HydrogenAcceptor | 0.36 | 10.23 | -0.48 | 0.50 | ☑ | |

Add Feature | Load Features... | Load Receptor... | Clear | Load Session... | Save Session...

**Results**

| Name | RMSD | Mass | RBnds |
|---|---|---|---|
| No query specified. | | | |

Save Results...