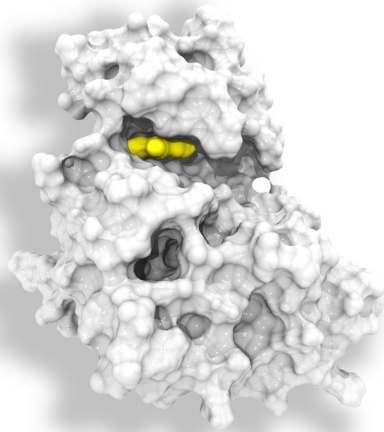




Počítačové modelování léčiv je díky českým vědcům snadnější

Vědci z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR ve spolupráci s Heidelberg Institute for Theoretical Studies navrhli počítačovou metodu, jež významně posouvá možnosti popisu halogenovaných sloučenin. Počítačové modelování je cenným nástrojem současné vědy a stává se nedílnou součástí farmaceutického průmyslu. Medicinálním chemikům počítačové modelování pomáhá k lepší orientaci v milionech dostupných sloučenin a k výběru těch, jež se mohou stát případnými léčivy.

Jako halogeny označujeme skupinu atomů v periodické soustavě prvků – fluor, chlor, brom, jód a astat. V dnešním světě se s halogenovanými sloučeninami setkáváme prakticky na každém kroku: jsou součástí plastů, dezinfekčních prostředků, ale i potravin (kuchyňská sůl). Odhaduje se, že až 40 % léků, které na trhu jsou, obsahuje nějaký halogen, a dokonce i v lidském těle se vyskytují hormony, které přirozeně halogeny obsahují.



Obrázek 1: CK2 – jeden z enzymů, jež souvisí s rakovinným bujením, s navázanou molekulou (žlutě)

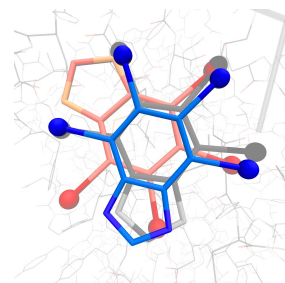
Proto je popis halogenů v počítači pro návrh léčiv zcela zásadní. Halogeny působí pro lék obvykle příznivě, zvyšují jeho účinek, usnadňují prostupnost biologickými membránami a mění jeho metabolismus. O halogenech se tvrdilo, že v molekulách vystupují se záporným nábojem. Teprve nedávno se však ukázalo, že na vrcholku halogenu je oblast s kladným nábojem a ta je obklopena záporně nabitým prstýnkem. Pro výpočetní chemii může být popis tohoto jevu, tzv. sigma-díry, dosti komplikovaný, zvláště pak chceme-li, aby byl výpočet co nejrychlejší a zároveň dostatečně přesný. Právě takové nároky jsou kladeny na metody využitelné v počítačovém návrhu léčiv.

Michal Kolář, doktorand ze skupiny prof. Pavla Hobzy, se spolupracovníky zavedl do výpočetní metodologie pojem *explicit sigma-hole*, který současně problémy popisu halogenů z velké části řeší. V práci, jež vyšla v lednu 2013 v britském časopise *Chemical Communications* (Royal Society of Chemistry) poprvé ukázal, jak zásadní vliv má správný popis halogenů na určení struktury malých molekul navázaných do enzymů. Enzymy představují malé buněčné továrny a funkce malé molekuly – léku – často spočívá v tom, práci enzymu co nejlépe zastavit. O některých komplexech enzym+lék je známo, jak vypadají, studie zahrnovala téměř sto takových. Výpočetní chemie se ale snaží přispívat hlavně tam, kde je struktura enzym+lék neznámá.

"Náš výběr komplexů nebyl náhodný, studované enzymy mají přímou souvislost s léčbou diabetes mellitus, AIDS nebo rakoviny", říká Kolář. "Bylo známo, že jejich funkci lze velmi dobře zastavit halogenovanými molekulami, ale dosud neexistoval způsob, jak halogeny v počítači rychle avšak věrohodně popsat. Pomocí modelu *explicit sigma-hole* se nám povedlo zreprodukovat téměř 98% experimentálních struktur, což je slibný výsledek hlavně pro budoucí výpočty komplexů s neznámou strukturou", dodává.

Není bez zajímavosti, že k popisu kladného náboje se v počítači používá virtuální částice – tedy atom, který má nulovou hmotnost. Důležitou vlastností metody je její malá výpočetní náročnost a koncepční jednoduchost. Kromě České republiky je metoda již využívána např. v Německu nebo Velké Británii. Je jisté, že cesta k novým lékům je vždy dlouhá, tato výpočetní metoda ale může cestu k halogenovaným lékům výrazně zkrátit.

Obrázek 2: Pozice léku vypočtená pomocí modelu *explicit sigma-hole* (modře). Pro srovnání, experimentální poloha (černě) a poloha vypočtená dosud běžně používaným způsobem (červeně). Kuličky znázorňují atomy bromu.



Původní práce: M. Kolář, P. Hobza, A. K. Bronowska, *Plugging the explicit σ -holes in molecular docking*, *Chemical Communications*, 2013, 49, 981–983.

Kontakt: RNDr. Michal Kolář: michal.kolar@uochb.cas.cz, prof. Ing. Pavel Hobza, DrSc.: pavel.hobza@uochb.cas.cz