

Drug design aneb jak si vymyslet vlastní léčivo

Lektoři: Mgr. Stanislav Geidl, Mgr. Miroslav Brumovský

Místo konání: Národní centrum pro výzkum biomolekul, PřF MU

Vypracoval: Matěj Grabovský

Když jsem si zhruba v půlce října vybíral, na kterou T-exkurzi se přihlásím, na první pohled mě zaujala ta s názvem „Drug design“. Pod vlivem seriálu *Breaking Bad* jsem se domníval, že bychom se mohli podívat na různé přístupy k návrhu drog, nakouknout pod pokličku výroby omamných a návykových látek a snad i do nějaké laboratoře.

Žel bohu, mýlil jsem se. Leč ne o mnoho – i léčiva fungují na stejném principu, jak se ostatně dozvím v praktické části. V podstatě jediným rozdílem mezi těmito dvěma typy látek (jež se v angličtině označují stejným termínem) je to, že droga je zákonem zapovězena. Podtitul však zněl jasně: „jak si vymyslet vlastní léčivo“. Nu což, řekl jsem si, možná to nebude ilegální a vzrušující, ale žádná příležitost nebýt z legitimních důvodů ve škole by se neměla zahazovat. A tak jsem se přihlásil.

Na počátku listopadu se na webových stránkách T-exkurzí objevila první ze dvou lekcí, ve které jsme si mohli přečíst stručnou historii výroby, výzkumu a aplikace léčiv. Také jsme se dozvěděli, co je to *farmakofor*, jaké techniky se používají pro vývoj a testování léčiv (HTS, CADD, QSAR atd.), rozdíly ve využití *in silico*, *in vitro* a *in vivo* technik ve farmakologii a jak moc je celý proces nákladný. V dnešní době například můžeme za velmi nízkou cenu díky počítačům a znalosti struktury mnoha látek zredukovat velké množství potenciálně aktivních produktů na velmi malou část, specifickou pro daný účel, aniž bychom museli látky fyzicky syntetizovat. Na druhou stranu klinické testy na potkanech a lidech jsou mnohonásobně dražší, ale stejně nezbytné, aby se zjistily vážné vedlejší účinky a interakce, které nemusely být při počítačové analýze objeveny.

Za týden jsme si v druhé lekci přiblížili metodu zvanou *virtuální skríning*, při které se *in silico* (tedy v počítači) testují interakce dvou molekul – tzv. *receptoru*, proteinu, jenž přijímá chemické signály, a *ligandu*, tj. látky, jež se naváže na receptor –, které společně tvoří *komplex*. Ligandy jsou většinou mnohem jednodušší sloučeniny, v našem případě se může jednat o nějaký lék. Tyto interakce se poté hodnotí podle tzv. *skórovací funkce*, která na základě určitých veličin a parametrů objektivně kvantifikuje danou konfiguraci do jednorozměrné veličiny. Konkrétně jsme se věnovali technice zvané *dokování*, jež funguje na principu předpovídání vazebné energie ligandu s receptorem v různých prostorových pozicích (tzv. *pózách*). Skórovací funkcí je v tomto případě tedy vazebná energie a naším cílem je najít ligand, u něhož bude nejnižší, bude se tedy nejlépe vázat.

Následoval test nabytých znalostí a pozvánka na praktika. Sraz účastníků se konal ve vestibulu hlavního vstupního kampusu Masarykovy univerzity v Bohunicích. Po několika neúspěšných pokusech o součet přítomných jsme se dlouhou halou odebrali do budovy A4

(nemýlím-li se), tedy sídla Národního centra pro výzkum biomolekul (NCBR), do počítačové laboratoře. Nejdříve jsme si všichni udělali pohodlí a lektori se nám představili. Poté jsme byli rozděleni do čtyř skupin, z nichž každá si měla na internetu najít určité informace o nemoci dle vlastního uvážení – její průběh, léčba a cílový protein léčiva.

Následovala nesmírně zajímavá přednáška o biochemické podstatě bolesti, o tom jak fungují analgetika a jak mohou malé změny ve struktuře látky (např. methylace nebo hydroxylace) změnit její interaktivitu s receptorem. Bohužel se jedná o tak rozsáhlé téma, že jej lze jen stěží pojmut v tak krátkém časovém úseku, natož vesměs laickému publiku.

Dále jsme se věnovali různým zdrojům informací o molekulách, databázím PubChem, DrugBank, ZINC a PDB. Byl nám představen počítačový program pro vizualizaci molekul PyMOL, s nímž jsme pracovali po celou dobu exkurze. S PyMOlem jsme se povětšinou rychle seblížili a ovládli základní operace – obarvování struktur, různé módy zobrazení atd. Ukázali jsme si, jak se dá v aplikaci provádět dokování pomocí programu AutoDock Vina, konkrétně na komplexu COX-2 a protizánětlivém léku *celecoxib*. Poté jsme dostali za úkol provést dokování samostatně s jinými látkami. Původní zadání se ukázalo jako nesplnitelné kvůli softwarové chybě, nicméně našla se náhrada, a tak jsme dokovali COX-2 s *naproxenem*. Zde se teprve ověřilo, jak dobře jsme programu porozuměli. I věru, mnozí se potýkali s nemalými problémy. Nemohu tvrdit, že by se mně vyhly.

Avšak čas se již chýlil, a tak jsme musili pospíšet, abychom stihli prohlídku laboratoře NMR spektroskopie. Zde nám byl v krátkosti osvětlen princip nukleární magnetické rezonance a její využití ve spektroskopii. Měli jsme možnost prohlédnout si poměrně zblízka 400, 600 a 800MHz spektrometry, které umožňují spolehlivě určovat prvkové složení a chemickou strukturu nejrůznějších látek. Třešničkou na dortu byl 950MHz spektrometr, druhý nejsilnější v Evropě, jímž se nás však mohlo pokochat jenom asi pět, neboť většina účastníků se již touto dobou z časových důvodů odebrala k odchodu. Tato prohlídka byla doprovozena několika veselými historkami, v nichž spektrometry vystupovaly jako nevyzpytatelné živly, vždy však jen díky lidské nepozornosti.

Celkově se mi T-exkurze velmi líbila, protože jsem si mohl alespoň povrchně vyzkoušet, jak a s čím v dnešní době pracuje farmakologický výzkumník, když už ne Walter White. Navíc jsem se dozvěděl i něco zajímavého o bolesti a o magnetické rezonanci. Bohužel je téma výroby léčiv, chemo- a bioinformatiky tak rozsáhlé, že jeden den sotva může stačit na jeho pojetí v celé své kráse, nicméně si nemohu stěžovat ani na tuto příležitost.

Děkuji všem lektorům i spoluúčastníkům za příjemně strávený den.