

Počítačový návrh léčiv – přeceňovaný či užitečný pomocník?

Uvedení nového léčiva na trh je proces nákladný jak z hlediska finančních prostředků, tak z hlediska pracovní síly a časových nároků. Nalezení a vývoj nového terapeutika zabere v průměru 10–15 let s finančními náklady pohybujícími se od 800 milionů USD až k 1,8 miliardě USD. Rozvoj kombinatoriální organické syntézy a metod testování biologické aktivity s vysokou propustností (high-throughput screening, HTS) sice procesu návrhu léčiv napomohl významným způsobem, přesto se však počet léčiv uvedených na trh snižuje každým rokem. A právě snaha zredukovat náklady na výzkum a vývoj, nutnost analyzovat obrovská množství dat týkajících se chemických sloučenin a jejich biologických aktivit a potřeba minimalizovat rizika neúspěchu v pozdějších fázích procesu hledání léčiva vedly v posledních cca 20 letech k výraznému rozvoji metod počítačového návrhu léčiv. Zatímco HTS představuje, díky své vysoké úspěšnosti, hlavní nástroj při hledání nového léčiva, je identifikace slibné kandidátní sloučeniny často ztížena neznalostí molekulárních mechanismů stojících za její biologickou aktivitou. Racionální počítačový návrh léčiv pak může poskytnout cennou informaci o interakcích mezi ligandem a jeho molekulovým cílem, stejně tak jako o síle vazby ligandu na molekulární cíle. Neméně významnou aplikací *in silico* metod je tzv. virtuální screening, při němž je experimentální testování biologické aktivity nahrazeno jejím počítačovým modelováním. V procesu počítačového návrhu léčiva je kladen důraz především na rychlost výpočtu, kdy výpočetní metody pracující ve vysoce propustném režimu používají četné aproximace a zjednodušení, což vede k velkým nepřesnostem v predikovaných veličinách. Důsledkem toho je skutečnost, že např. výpočet změny Gibbsovy energie či rovnovážné konstanty vazby mezi ligandem a jeho molekulárním cílem nemůže nikdy poskytnout výsledky přesné v absolutní hodnotě. To ostatně není ani cílem virtuálního screeningu! Co je mnohem důležitější, je správnost výpočtu relativních vztahů mezi sloučeninami. Hlavním cílem virtuálního screeningu je totiž prioritizace látek pro následné experimentální ověření. Pod pojmem prioritizace se rozumí, že pomocí výpočet-

ních přístupů jsou z virtuální chemické knihovny vybrány takové látky, u nichž se předpokládá vysoká biologická aktivita. Pro tento účel se používá celá řada různě přesných a výpočetně náročných metod, mezi něž patří např. podobnostní vyhledávání, modelování vztahu mezi biologickou aktivitou a strukturou látky (QSAR) či molekulové dokování. Žádná z těchto metod se však v procesu virtuálního screeningu nepoužívá osamoceně, ale tyto postupy se aplikují na postupně se snižující počet potenciálních biologicky aktivních látek sekvenčně, od výpočetně méně náročných až po ty nejnáročnější. Z fyzikálně-chemických aproximací zaváděných při modelování biologické aktivity plyne, že stále existuje dostatek prostoru pro zlepšování stávajících *in silico* přístupů. To vyžaduje kontinuální vývoj na poli chemické a strukturní biologie, medicínské chemie, bioinformatiky a výpočetní techniky, který ve výsledku povede k potlačení mnoha slabín metod počítačového návrhu léčiv a k odhalení jejich plného potenciálu.

V dnešní době patří již metody počítačového návrhu léčiv mezi zavedené postupy a staly se základním krokem v raných fázích návrhu léčiva jak ve farmaceutických společnostech, tak na akademických pracovištích. V tomto čísle Chemických listů postupně představíme všechny důležité aspekty počítačového návrhu léčiv od způsobu reprezentace molekul v počítači a charakterizace jejich chemické podobnosti, přes popis hlavních metod virtuálního screeningu, jako jsou podobnostní a farmakoforové vyhledávání, QSAR či dokování, až po metody odhadování syntetické dostupnosti organických sloučenin. Poslední kapitoly jsou pak věnovány praktickým aplikacím výpočetní techniky v chemicko-biologických laboratořích, kde je třeba mít vyřešeny otázky správy knihoven chemických látek a výsledků HTS experimentů. Doufáme, že těmito příspěvky objasníme význam počítačových přístupů v procesu návrhu nového léčiva a alespoň částečně rozptýlíme pochybnosti o užitečnosti těchto metod.

Daniel Svozil
a Petr Bartůněk