

Abstracts presented in seminars Rozhovory

RTG STRUKTURNÍ ANALÝZA A PLÁNOVÁNÍ POLYMERNÍCH LÉČIV

K. Huml, M. Pechar, K. Ulbrich

ÚMCH AV ČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6

Metody rtg strukturní analýzy poskytují významné informace při navrhování struktur nových léčiv (drug design) [1]. Spolu s dalšími metodami, jako jsou NMR, skenovací transmisní elektronová kryomikroskopie (STEM) a počítačové modelování [2,3] se rtg strukturní analýza řadí mezi postupy SAR (Structure-activity Relationships) [4].

Jako příklad použití kombinace rtg strukturních dat, chemických experimentů a počítačového modelování je studium interakce enzymaticky degradovatelných polymerních kancerostatik s lysosomálními enzymy, kdy dochází k enzymaticky řízenému uvolňování léčiva v cílových buňkách a rozpadu hydrofilního polymerního nosiče na nízkomolekulární bloky snadno vyloučitelné z organismu.

Za modelový systém byl vybrán enzym cathepsin B a polymerní substrát obsahující poly(ethylenglykol) (PEG) a pentapeptid N^2, N^6 -bis-(aspartylprolyl)lysin (DP_2K). Tento blokový polymer byl navržen jako hydrolytický i enzymaticky degradovatelný nosič biologicky aktivních látek [5]. Kromě chemické hydrolýzy se na degradaci tohoto polymerního substrátu význačnou měrou podílí i enzymem katalyzovaná hydrolýza. Rozborem rtg strukturních údajů uložených v proteinové datové bance (PDB) (www.ncbi.nlm.nih.gov) se podařilo sestavit obraz aktivního místa cathepsinu B, včetně specifických a nespecifických oblastí vazeb substrátu s enzymem, katalytické triády, okluzní smyčky a oxyanionové kapsy.

Odtud bylo možno usuzovat na polohu peptidové spojky DP_2K vystavené útoku enzymu, resp. peptidové vazby podléhající hydrolytickému štěpení. Počítačový model dovoluje odhadnout i průběh Gibbsovy energie podél reakční cesty procházející postupně od nekovalentního stav v blízkosti kovalentního komplexu dále do stavu, kdy vzniká acylenzym a rozpadá se blokový polymer. V následujícím kroku pak i té části cesty, kdy dochází k hydrolytickému rozpadu komplexu, obnovuje se počáteční stav enzymu a fragmenty polymerního nosiče jsou vyloučeny z organismu. Porovnáním výsledků chemických experimentů a výpočetních modelů je tak možno interpretovat dosažené výsledky, případně navrhnout nové systémy požadovaných vlastností.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem č. AV0Z4050913 a Klíčovým projektem č. KSK4055109.

1. K. Huml, J. Vondrášek: Bulletin ČSBMB 31 (2003) 50.
2. F.P. Ottesmeyer, D.R. Beniac, R. Luo, C.C. Yip: Biochemistry 39 (2000) 12103.
3. K. Huml, L. Klasová, J. Barthová: Chem. Listy 96 (2002) 698.
4. M. Kuchař, V. Rejholec: *Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou*, Academia, Praha 1987.