

TÚ A SZÉNAKAZALBAN

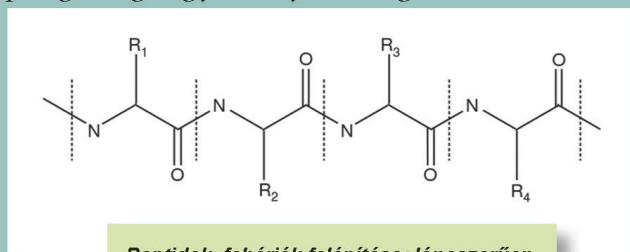
Szervezetünk egy összetett, adó- és vevőegységek szövevénye által vezérelt mechanizmus. Talán nem merészség azt állítani, hogy a legbonyolultabb mechanizmusok egyike. A vezérlések egyik fajtája kémiai anyagokkal történik, az állandóan rendelkezésre álló vevőberendezések időnként jelzést kapnak egy-egy speciális molekula formájában, hogy elindítsanak egy biológiai folyamatot. A sok-sok jelzés stabil összhangja pedig akkor valósulhat meg, ha egymást nem zavarják, vagyis egy-egy jelmolekula csak egyetlen, esetleg nagyon kevés másik vevőt tud befolyásolni.

Esetünkben a vevők is molekulák, mégpedig fehérjék, *aminosavakból* álló biológiai makromolekulák. Szűkebben pedig olyan *receptorok* (érzékelő fehérjék), amelyek a sejtek felszínén helyezkednek el. Mivel a receptoroknak szerepük van a testünkben, természetesen létezik jelmolekula is hozzájuk és a gyógyszerek lényegében ezeknek a jelmolekuláknak a szerepét veszik át, vagy módosítják. Tekintettel arra, hogy a gyógyszer-molekulák idegen anyagok a szervezetben, nagyon fontos, hogy csak a kiválasztott receptorokon hassanak, vagyis szelektívek legyenek, ezért fejlesztenek ki újabb (és jobb) gyógyszereket folyamatosan, amit ma már nagymértékben segítenek a számítógépes módszerek. Egyre több receptor szerke-

zete ismert kísérletileg, illetve kielégítő pontossággal modellezhető, így elvileg bármely molekula alkalmazása egy bizonyos biológiai hatás ki-

keresnek a receptorhoz kísérletileg még ki nem próbált molekulák között, ezt nevezik *virtuális szűrésnek*; a másik esetben pedig kísérletileg jól ismert ligandum és a receptor kölcsönhatásának molekuláris részleteit vizsgálják, ezt pedig a molekula továbbfejlesztésében lehet hasznosítani.

A virtuális szűrést már számos esetben alkalmazták sikerrel újabb hatásos vegyületek megtalálására: sok, úgynevezett molekula-adatbázis létezik, köztük olyan is, amiben több millió, kereskedelmi forgalomban is kapható molekula van már dokkolásra előkészített formátumban, így ezek dokkolással „kipróbálhatók” a kiválasztott receptorokon. Ennek az adatbázisnak előnye, hogy az alkalmasnak talált vegyület rögtön el is érhető egy vagy több gyártótól, és kísérletileg kipróbálható. Az adatbázisok hasznosságát mutatja, hogy a bennük elhelyezett molekulák között már találtak új, hatásos gyógyszerjelölteket, nem egyszer olyanokat, amelyek szerkezete nem is hasonlított a korábban ismert ligandumokéra. Természetesen ezzel általában még csak elkezdődik egy hosszú folyamat, aminek során a talált molekula szerkezetét tovább módosítják a hatás javítása érdekében. Mindenesetre a ligandum és receptor kölcsönhatásának atomi szintű ismerete sokkal céltudatosabb tervezést tesz lehetővé. Molekula-adatbázisok előállíthatók számítógépes programokkal is, amik bizonyos kémiai reakciók egymás után való alkalmazásával a kiinduló vegyületeken igen változatos szerkezetű mole-



Peptidek, fehérjék felépítése: láncszerűen, azonos módon összekapcsolódó aminosavak alkotják, az ábrán az egyes aminosavakat szaggatott vonalak választják el

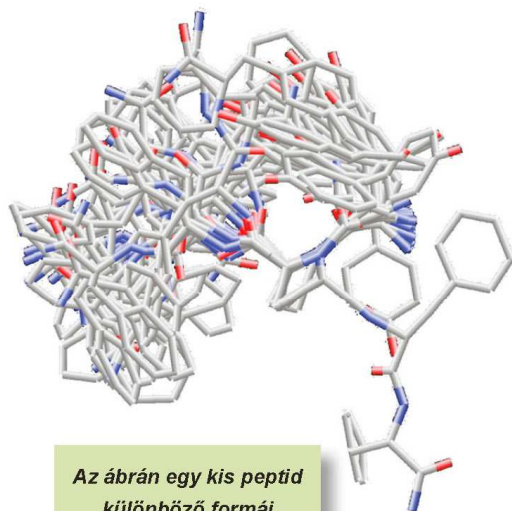
váltására megbecsülhető a hatást kiváltó receptorhoz való dokkolhatóságával. Ez a gyakorlatban különböző problémák megoldására ad módot: egyik esetben új ligandumot



kulák millióit hozzák létre. Ezek úgynevezett kombinatórikus vegyülettárak – ebben az esetben virtuálisan –, ezek között is lehetséges újabb ligandumot keresni a receptorhoz. Virtuális szűréssel találtak pl. rákos folyamatban részt vevő enzim működését gátló vegyületeket, a dokkolással potenciálisan hatásosnak talált molekulák közül kb. a felénél kísérletileg is bebizonyosodott a várt hatás, ami igen jó aránynak tekinthető. Egyre több, számítógéppel talált vegyületet ismerünk ma már más betegségek esetében is, így Alzheimer-kór elleni, gyulladáscsökkentő, HIV és más vírusok elleni, antibakteriális hatással rendelkezőket.

Érdeemes megjegyezni, hogy ugyanez a módszer fordítva is használható, amikor nem a receptorhoz keresnek új ligandumot, hanem ismert gyógyszer, vagy közismerten gyógyhatású (és garantáltan nem toxikus, ami nagyon fontos tulajdonság!) vegyülethez receptort, amivel lényegében azt kívánják elérni, hogy ugyanazt a gyógyszert más betegség ellen (is) lehessen használni. Ennek az az oka, hogy folyamatosan nő az új és ismert betegségek mechanizmusának megismerése, amikben más biológiai célpontok (pl. receptorok) szerepelnek, mint amire a meglévő gyógyszereket tervezték. Másik, igen fontos szempont persze, hogy egy új gyógyszer piacra kerülése 12–15 évig is eltarthat, a költségei pedig 1–1,5 milliárd dollárra rúgnak. Egy már gyógyszerként elismert anyag esetében mind az időtartam, mind a teljes költség jelentősen csökkenthető, ha csak a „biológiai célpont” változik, tehát célszerű kipróbálni az ismert gyógyszereket az új célponton. Azért hozzá kell tenni, hogy ha egy gyógyszer többcélú lehet, akkor sérül a szelektivitás elve.

Problémát jelenthet, ha a partnerek ismertek, de a részletek nem. Ez akkor merül fel, ha nem ismerjük pontosan a ligandum szerkezetét. Hogyan lehetséges ez, ha az előzőekben említett módon több millió ki nem



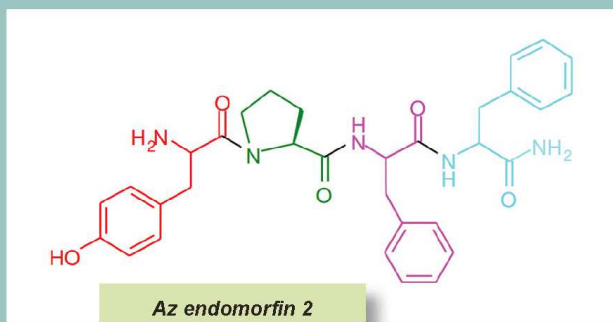
Az ábrán egy kis peptid különböző formái láthatók, amik kb. a molekula közepén vannak összefogva

próbált vegyület közül is sikerrel lehet találni újakat? A jelenség oka a *flexibilitás*, vagyis az állandó, illetve kitüntetett szerepű molekulalkat hiánya. Szabad állapotban (vízben vagy más oldószerben oldva) sok száz, vagy néhány ezer kisebb-nagyobb mértékben különböző formát vehetnek fel. Ez a tulajdonság a biológiai rendszerekben elsősorban a *peptidekre* jellemző. Nagyon sok jellemző molekula ebbe a vegyületcsaládba tartozik. Sajnálatos módon, a dokkolóprogramok nem képesek ilyen nagyfokú molekuláris mozgékonyt kezelni, ez a fajta feladat meghaladja a teljesítőképességüket.

Természetesen mindig van megoldás. Ha a dokkoló program nem képes „kitalálni” az aktív szerkezetet, létre kell hozni az összes lehetséges ligandumalakot, és egyenként dokkolni – mintha csak egy adatbázis lenne. Lehetséges a peptidet a receptor felületén hagyományos (és sokkal lassabb) molekulamodellési eljárásokkal mozgatni, amíg „célba nem ér”. Lehetséges összevetni hasonló hatású, de többé-kevésbé különböző szerkezetű ligandumok közös szerkezeti elemeit. Szokásos eljárás még a peptid szerkezetét „merekíteni”, hogy az alakja könnyebben kiszámítható legyen.

Nézzünk egy konkrét példát ilyen típusú problémára a fájdalomcsillapítás te-

riületéről! Mivel a fájdalom, illetve csillapítása a mindennapjaink része, nagyon fontos, hogy az erre szolgáló gyógyszerek minél jobbak legyenek; ha nem megfelelőek, akkor sok nemkívánatos mellékhatást okoznak, aminek elkerülése a receptorral való kölcsönhatásuk megismerése elkerülhetetlen. Háromféle ilyen receptor létezik bennünk, elnevezésük *mű*, *delta* és *kappa*, ezek közül most a *mű* receptorral foglalkozunk. A neki megfelelő természetes jellemző molekula az *endomorfín 2* nevet kapta (a név utalás arra, hogy ugyanazt a receptort aktiválja, mint a sokkal korábban ismert morfint). Ez rendkívüli szelektivi-



Az endomorfín 2 szerkezete:

tással kötődik a receptorához, a másik két fájdalomcsillapító receptorhoz csak elhanyagolható mértékben, egyéb receptorokhoz pedig egyáltalán nem. Ideális fájdalomcsillapító lehetne, és mégsem az: mivel ugyanúgy aminosavakból épül fel, mint a fehérjék, emiatt tablettaként már a gyomorban megemésztene. Arra azonban kiválóan alkalmas, hogy a receptorral való kölcsönhatásának megismerése révén egyrészt mélyebb betekintést kapjunk a receptor működésébe, másrészt a hatást kifejtő szerkezet (az aktív szerkezet) ismeretében hasonló jó hatású fájdalomcsillapító kifejlesztésére nyílna lehetőség. Ami viszont rendkívüli nehézséget okoz az *endomorfín 2* aktív szerkezetének meghatározásában az az, hogy nincs állandó alakja. Szerkezetének vizsgálatába igen sok munkát fektettek már, azonban a kérdés máig megválaszolatlan. Ennek oka valószínűleg az, hogy önmagában más alakot vesz fel, mint amikor összekerül a receptorral. Maradnak tehát az elméleti módszerek továbbra is versenyben.

ÖTVÖS FERENC