

HOGYAN TALÁLJUK MEG A ZSÁKHOZ A FOLTOT?

A molekuláris dokkolás a számítógépes kémia egyik leggyakrabban alkalmazott módszere. Az 1980-as években kezdték el széles körben alkalmazni, amikor a személyi számítógépek teljesítménye is felnőtt már a feladathoz, a módszer ugyanis meglehetősen számításgényes feladat.

Molekuláris dokkolást nagyon sokféle molekulával el tudunk végezni, azonban a legfontosabb és legerjedtebb ágazata a különféle *ligandok* dokkolása *receptorfehérjék*hez. Ez a terület rendkívül nagymértékben hozzájárul a gyógyszerkutatáshoz, mivel megfelelő számítógépes teljesítménnyel egyszerűen akár több száz potenciális gyógyszerhatóanyag kötődését lehet szimulálni egy adott cél receptorhoz. Ezáltal rengeteg időt, energiát és pénzt meg lehet spórolni a laboratóriumi kísérleteken. De hogyan lehet ezt egyáltalán szimulálni? Mi alapján dönti el a számítógép, hogy hogyan dokkoljon egy ligandot egy adott receptorhoz?

A molekuláris dokkolás során egy dokkolóprogrammal számolják ki a ligand és a receptorfehérje megfelelő kötődését, kölcsönhatását a már ismert atomi koordinátáik (adott atom elhelyezkedése egy háromdimenziós térben) alapján. A receptor koordinátáinak ismerete jelenti a nagyobb nehézséget, mivel többnyire rendkívül

nagyméretű fehérjékről van szó. Ezeknek a pontos térbeli szerkezetét az úgynevezett röntgen-kristályszerkezet alapján lehet meghatározni *röntgenkrisztallográfia* vagy *homológia-modellezés* segítségével. A ligandmolekula viszont mindig jóval kisebb méretű a receptorhoz képest, lehet akár egy ion (például nátriumion), vagy egy nagyobb szénláncsal rendelkező molekula (például a morfin), vagy egy peptid (néhány összekapcsolódott aminosav).

Ahhoz, hogy megértsük a dokkolás folyamatát, fontos tudni, hogy valós biológiai környezetben a molekulák, legyen az egy kisebb molekula, vagy egy nagyobb méretű fehérje-, csavardnak, forognak, tehát térbeli szerkezetük folyamatosan változik, azaz flexibilisek. A flexibilitás mértéke természetesen függ az adott molekula szerkezetétől: minél összetettebb, rendezettebb a molekula, a flexibilitás úgy csökken. A receptorfehérjék méretükből és komplexitásukból következően stabil, többnyire rendezett vázszerkezettel rendelkeznek (pl. csa-

vart, úgynevezett helikális váz mentén kapcsolódnak egymáshoz az aminosavak). Ugyanakkor a fehérje rendezett vázszerkezetéből kiálló aminosav-*oldalláncok* találhatóak, melyek erősen flexibilisek. Ez teszi lehetővé, hogy a receptor hozzáidomuljon a kötődni kívánt ligandhoz kötődés során, létrehozva az úgynevezett kötőzsebet.

A molekuláris dokkolás bonyolult matematikai algoritmusok sorozata, a dokkolóprogramot pedig különféle utasításokkal kell „rávenni” a dokkolásra adott programnyelven, melyekre itt részletesen nem térnénk ki. Ami lényeges, hogy egy számítógépes dokkolóprogramnak két fontos feladatot kell teljesítenie. Az első és legfontosabb, megkeresni az összes valós és lehetséges térbeli szerkezetét és elhelyezkedését a ligand-receptor komplexnek. Ez egyrészt a már említett flexibilitás miatt igen komoly, sokszor lehetetlen feladat elé állítja a számítógép teljesítményét, ugyanis rendkívül számításgényes folyamat, ha minden egyes atom összes lehetséges térbeli helyzetét figye-

KISLEXIKON

Ligand: a biokémiában és gyógyszerészetben ligandok olyan különféle jeleket generáló molekulák, melyek komplexet képeznek más biomolekulákkal, pl. receptorfehérjékkel. A ligand a kölcsönhatás révén az őt kötő biomolekulán szerkezeti változást idéz elő, mely folyamat visszafordítható. Kötődésének erősségét az affinitás jellemzi, mely radioaktívan jelzett ligandok segítségével pontosan mérhető.

Receptorfehérjék: a biokémiában és gyógyszerészetben a receptorok olyan érzékelő fehérjemolekulák többnyire a sejt felszínén, melyek képesek érzékelni a sejten kívüli térből ér-

kező különféle molekulákat, más néven ligandokat. Egyfajta jeltovábbítóknak tekinthetők, mivel a ligand kötődésekor számos folyamatot aktiválhat a sejt belsejében. Az érzékelt ligandok fizikailag kötődnek a receptor úgynevezett kötőzsebébe különféle intermolekuláris kölcsönhatások révén (pl. ionos kötés, hidrogénkötés).

Röntgenkrisztallográfia: röntgenkrisztallográfia segítségével kristályok atomi és molekuláris szerkezetét lehet meghatározni. A kristályra bocsájtott röntgensugarak a kristályrácsszerkezeten különféle mértékben, irányban szóródnak, majd a szóródott sugarak szögeiből,

erősségéből meg lehet állapítani a kristály háromdimenziós szerkezetét atomi felbontás szintjén. Mivel fehérjéket is lehet kristályosítani, így azok térbeli szerkezete is meghatározható ezzel a technikával.

Homológia-modellezés: a homológia-modellezés arra a megfigyelésre épül, hogy az egyes aminosavak pontosan megjósolható térbeli alakzattal kapcsolódnak egymáshoz. Ezáltal egy ismeretlen térbeli szerkezetű, de ismert aminosavsorrendű receptorfehérje térbeli szerkezetét meg lehet határozni atomi felbontás szintjén, ha már ismert egy vele homológ receptorfehérje háromdimenziós szerkezete.



Molekulák flexibilitása. Balra a merevebb szerkezetű morfin látható, jobbra pedig a valamivel flexibilisebb fentanil (kereskedelmi forgalomban kapható opioid fájdalomcsillapító). A fentanilon látható nyilak a molekula flexibilisebb pontjait mutatják, ahol a gyűrűk, illetve szénláncok egy egyszeres kovalens kötés mentén csavarodhatnak. Piros az oxigén-, a kék a nitrogén-, a fehér részek pedig a hidrogénatomokat jelölik.

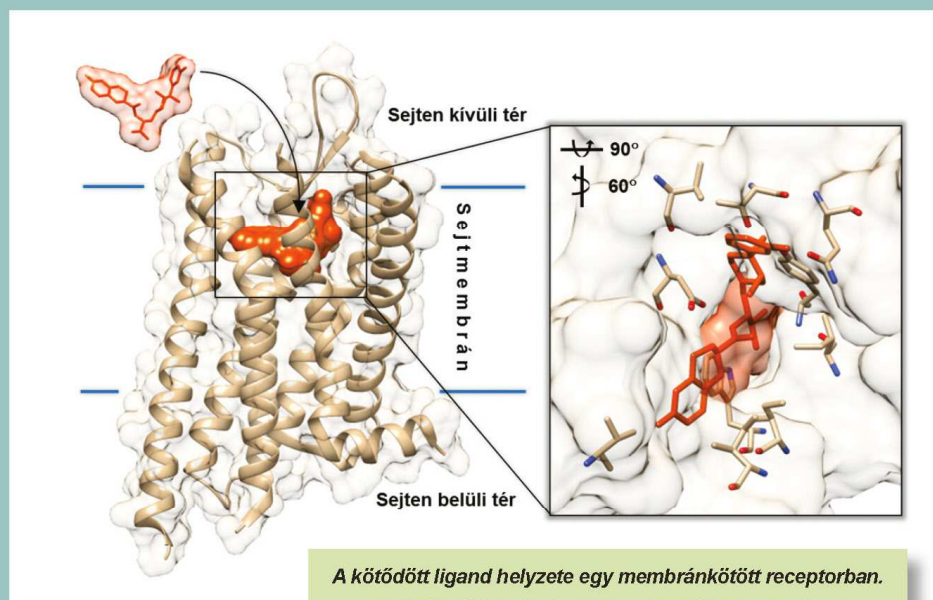
lembe kell venni. Például egy kisebb szénláncú molekula a kötése mentén kb. 3–15 forgásra képes, míg egy peptid esetén ez nagyságrendekkel több lehet, ezáltal a számítási igény is hatványozódik. Épp ezért a különböző programok egy becslést adnak a lehetséges térbeli pozíciókról. Ez történhet úgy, hogy a program véletlenszerű módosításokat hajt végre a ligand és a receptor térbeli szerkezetén, melyet a program vagy elfogad, vagy visszautasít előre definiált paraméterek alapján. A másik ettől merőben eltérő módszer, ha az atomok mozgását figyeljük meg, és azok pályáit határozzuk meg az úgynevezett molekuladinamika segítségével. Az atomok közötti erőket és a rendszer energiáit az alkalmazott mesterséges erők határozzák meg. Fontos még megjegyezni, hogy mivel egy receptorfehérje nagyszámú atomból épül fel, így a dokkolás során meg kell határozni a receptoron belül azt a teret (a vélt kötőzsebet), melyet vizsgálni kívánunk. Ezáltal jóval kevesebb atomi koordinátával kell számolnia a programnak, kevésbé terhelve le a számítógépet.

Nem elég azonban létrehozni a megfelelő térbeli szerkezetű és elhelyezkedésű ligand-receptor komplexet, fontos, hogy azt a program képes legyen fel is ismerni. Éppen ezért a dokkolóprogram másik fontos célja, hogy elkülönítse a számunkra kedvező ligand-receptor elrendeződést a többi megtalált térbeli szerkezettől és elhelyezkedéstől. Ez a már említett mesterséges erők segítségével valósítható meg, mely a pozíció energiájára ad becslést. Minél

alacsonyabb (negatívabb) ez az energia annál stabilabb rendszert tükröz, tehát az a ligand-receptor kölcsönhatás is stabilabb, előnyösebb. További segítséget nyújthat a háromdimenziós szerkezettel rendelkező hatalmas adatbankok ismerete a megfelelő ligand-receptor komplexek elkülönítéséhez.

Ugyan a molekuláris dokkolás nagymértékben elősegíti a gyógyszerkutatókat, egyelőre még nem képes teljesen helyettesíteni a hagyományos kísérleti módszereket. Való-

színű soha nem is fogja, inkább ki-egészíti, megalapozza azokat. A problémát továbbra is a flexibilitás miatti magas számolási teljesítmény fogja jelenteni sokáig. Emiatt volt jellemző az, hogy az 1980-as évek elején a dokkolóprogramok még csak mereven tudták kezelni mind a ligandot, mind pedig a receptort. Manapság ez még mindig gyakran alkalmazott módszer, azonban a számítógépek ugrásszerű fejlődésének köszönhetően a ligandok flexibilis kezelése már nem jelent gondot, viszont a receptoré még mindig komoly kihívás, és egyelőre ebben rejlik a molekuláris dokkolás legfőbb korlátja. Ugyanakkor a különféle dokkolóprogramok kezelési felülete az elmúlt években sokkal barátságosabbá vált: komplex pa-



A kötődött ligand helyzete egy membránkötött receptorban. Az ábrán jól kivehető, hogy a ligand (narancssárga) mennyire mélyen képes beleágyazódni a receptorba. Az ábrán megfigyelhető a receptor helikális vázszerkezete. A receptort körülvevő halványabb körvonal a receptor teljes méretét jelöli, aminosav-oldalláncokkal együtt. Az ábra jobb oldalán láthatóak a ligand (narancssárga) kötődésében résztvevő aminosav-oldalláncok (piros az oxigén-, a kék részek pedig a nitrogénatomokat jelölik) felülről nézve, melyek egyúttal a kötőzsebet is alkotják. Ahol csak a ligand váza látható, az annak receptorba ágyazott részét mutatja, míg ahol a ligand teljes körvonala van feltüntetve, az a sejten kívüli térrel szabadon érintkező részt jelöli.

rancssorokat egyre több esetben váltják fel a különféle grafikus felhasználói felületek, mely révén szélesebb rétegek számára is kezelhetővé válnak a dokkolóprogramok.

ZÁDOR FERENC