

# Razvoj zdravilnih učinkovin in metode računalniško podprtega načrtovanja

Katja Valjavec in Andrej Perdih

Razvijanje novih zdravilnih učinkovin je kompleksen proces, v katerem poskušamo odkriti in razviti nove molekule, ki bi bile uporabne pri zdravljenju različnih bolezenskih stanj. Uvedba novega zdravila na trg za učinkovito terapevtsko uporabo je zapleten, dolgotrajen in stroškovno zahteven proces. Ocenjujejo, da na vsakih milijon ustvarjenih molekul le ena izmed njih na koncu postane uporabna za zdravljenje. Celoten postopek razvoja zdravila traja v povprečju od deset do petnajst let, finančni vložek pa znaša tudi milijardo evrov ali več.

Do nedavnega so bile zdravilne učinkovine odkrite »po naključju«, običajno z empiričnim preiskovanjem naravnih substanc in kasnejšimi ugodnimi kliničnimi opažanji. Kljub dokazani učinkovitosti pri zdravljenju raznih bolezenskih stanj pa ima večina tako odkritih zdravil neželene stranske učinke, učinkovitost njihovega delovanja je nizka, omejeno pa je tudi razumevanje mehanizma samega delovanja. Prav tako je tak pristop pogosto povezan s številnimi neuspešnimi poskusi, ki le v majhnem odstotku vodijo do želenega rezultata.

Pri sodobnih načinih razvoja učinkovin, uporabljenih v farmacevtski industriji in akademskem okolju, zdravilne učinkovine večinoma načrtujemo z uporabo racionalno usmerjenih pristopov. S tem povečamo verjetnost, da bomo na koncu dejansko odkrili

zdravilno učinkovino s pravimi lastnostmi. Kljub bolj mehanističnemu načinu je proces še vedno uspešen le v majhnem odstotku primerov. Poenostavljena shema procesa odkrivanja učinkovin, s poudarkom na razvoju aktivne molekule, ki je nosilka terapevtskega učinka, je prikazana na sliki 1. Hkrati z razvojem aktivne molekule poteka tudi razvoj farmacevtske oblike (na primer tablete, kapsule, kapljic in podobno), ki omogoča učinkovito dostavo molekule na tarčno mesto delovanja. Prikazani proces uporabljajo predvsem pri načrtovanju zdravilnih učinkovin, ki so manjše organske molekule, ta pristop pa vsaj delno lahko uporabimo tudi za načrtovanje zdravil, kjer so aktivne molekule biološkega izvora. V nadaljevanju bomo podrobneje opisali posamezne korake tega procesa.

## Določitev (identifikacija) in ovrednotenje (validacija) biološke tarče

Prvi korak do novega zdravila so raziskave, ki vodijo do določitve nove biološke tarče: makromolekule, kamor bi se učinkovine vezale in kjer bi kazale svoj biološki učinek. S številnimi eksperimenti želimo potrditi, da je izbrana biološka makromolekula pomembna v obravnavanem patološkem procesu, kot je na primer visok krvni tlak, nastanek rakavih celic, sladkorna bolezen, bakterijske okužbe in tako dalje. Posledično bi delovanje na to tarčo lahko vodilo do

Slika 1: Shematski prikaz najpomembnejših korakov v procesu načrtovanja novih zdravil.



ugodnega terapevtskega učinka pri obravnavanem bolezenskem stanju. Najpogostejše tarče zdravilnih učinkovin so proteini (beljakovine), v nekaterih primerih pa tudi nukleinske kisline. Med beljakovinami poznamo več skupin tarč: encime, transmembranske in jedrne receptorje, ionske kanale, komplekse beljakovina-beljakovina ter mnoge druge. Ena od pomembnejših nalog začetnih raziskav nove tarče je tudi določitev njene tridimenzionalne strukture, saj tako lahko spoznamo potencialna vezavna mesta za učinkovine. Metodi, ki se za to najpogosteje uporabljata, sta proteinska kristalografija in jedrska magnetna resonanca (angleško *nuclear magnetic resonance*, *NMR*). Prav tako moramo na začetku razvoja poiskati ustrezno biokemijsko metodo za študij vpliva preiskovane molekule na tarčo tako v umetnem okolju (*in vitro*) kot v živem organizmu (*in vivo*). V teh prvih korakih se

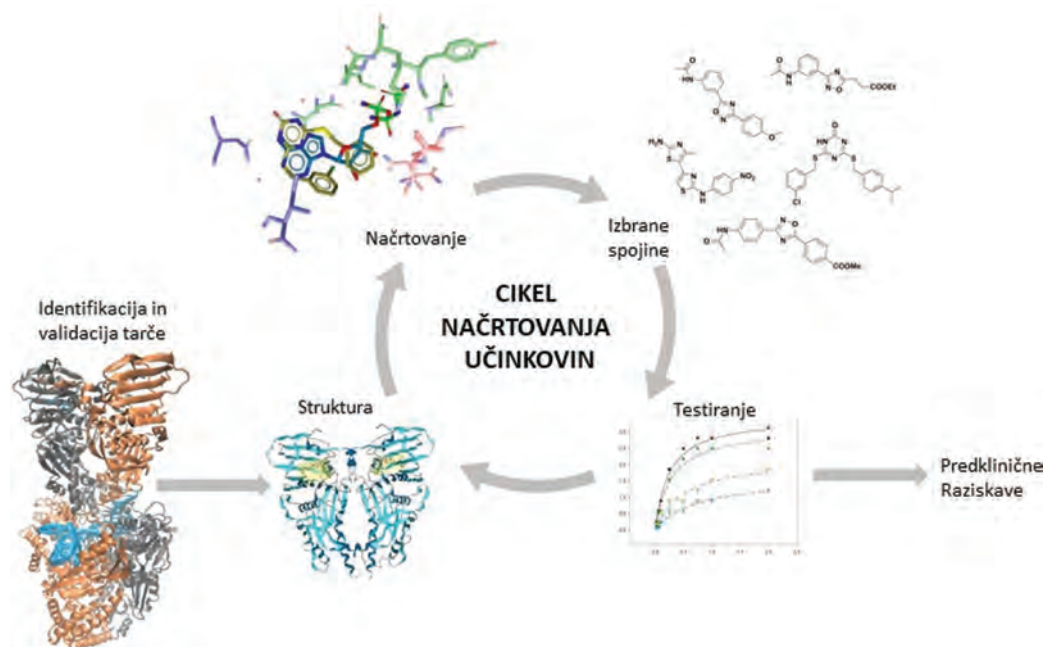
metode molekularne biologije prepletajo s farmakološkimi, genetskimi in biokemijskimi raziskavami.

### Odkrivanje zadetkov in cikel načrtovanja učinkovin

S tako ovrednoteno makromolekularno tarčo vstopimo v naslednjo fazo načrtovanja, reševanja in optimizacije molekul, ki bi se na izbrano tarčo vezale in povzročile terapevtski učinek. Ta del razvoja učinkovin se pojavlja hkrati s srednjimi tremi koraki procesa na sliki 1. Glede na biološko ozadje preiskovane tarče so načrtovane molekule lahko zaviralci encimov ali pa modulatorji, aktivatorji, agonisti, antagonistii različnih receptorjev in tako dalje.

V prvem koraku načrtovanja praviloma še ne bomo odkrili molekul, ki bi jih že lahko uporabili kot zdravilne učinkovine. Razvoj se prične z iskanjem zadetkov (angleško *hit*

Slika 2: Shema cikličnega odkrivanja in optimizacije molekul (drug design cycle), ki vodi do novih predkliničnih kandidatov za zdravilne učinkovine.

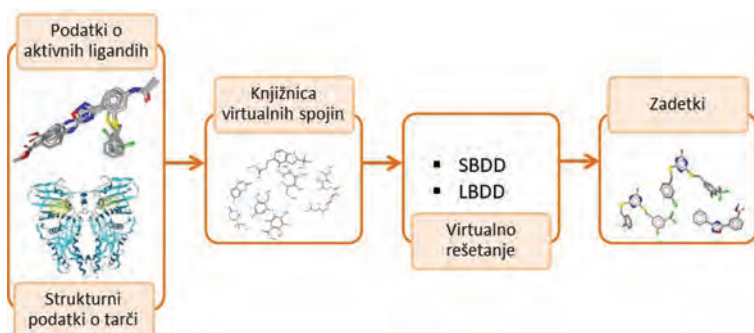


*molecules*) - molekul, ki se uspešno vežejo na preiskovano tarčo in izražajo želeni biološki učinek. V ta namen uporabljamo ciklični proces načrtovanja ter optimizacije zdravilnih učinkovin (angleško *drug design cycle*), ki je poenostavljeno prikazan na sliki 2. V tem ciklu preko več korakov in ponovitev načrtujemo, rešujemo in optimiziramo nove biološke molekule, da bi te imele tako ustrezne vezavne lastnosti na preiskovano biološko tarčo kot tudi fizikalno-kemijske (na primer topnost), farmakološko-toksikološke ter farmakokinetične lastnosti (netoksičnost, ustrezna absorpcija in metabolne lastnosti, dobra topnost spojine in tako dalje). Cikel načrtovanja učinkovin poenostavljeno sestavljajo štirje koraki: načrtovanje in reševanje, ki mu sledita izbor in sinteza novih molekul, ki jih nato biološko ovrednotimo. V idealnem primeru potem pridobimo še tridimenzionalne strukturne podatke o vezavi zadetka na tarčo. Ti so nato skupaj s podatki biološkega testiranja podlaga za novo ponovitev korakov cikla. Le molekula, ki ima optimalne lastnosti na več ravneh, lahko vstopi v predklinične raziskave, nato v formulacijske študije, kjer ravijemo za potencialno učinkovino primerno farmacevtsko obliko (na primer tableto, kapsulo in tako dalje), ter na koncu še v klinične študije na bolnikih z diagnozo bolezni. V prispevku se bomo osredotočili predvsem na tehnike cikla, ki jih uporabljamo v fazah načrtovanja molekule, in vlogo računalniških metod.

V stopnji načrtovanja najprej postavimo več

pogojev iskanja, s katerimi poskušamo najti molekule - tako imenovane zadetke (angleško *hit compounds*) -, ki bi biološko vplivale na tarčo. Ta proces imenujemo reševanje (angleško *screening*). Uporabimo lahko eksperimentalne tehnike reševanja, kot je reševanje visoke zmogljivosti (angleško *high-throughput screening, HTS*), ali metode računalniško podprtega načrtovanja/reševanja; v tem primeru govorimo o virtualnem reševanju (angleško *virtual screening, VS*) za preiskovanje realnih ali virtualnih knjižnic spojin, ki vsebujejo od nekaj deset pa tudi do nekaj milijonov različnih spojin. Seveda pa poleg teh pristopov lahko uporabimo tudi klasično načrtovanje na podlagi poznavanja kemijske strukture molekul in literaturnih podatkov.

Pri eksperimentalni metodi reševanja visoke zmogljivosti so aktivnosti več deset ali sto tisoč spojin iz preiskovanih knjižnic tudi dejansko ovrednotene, vendar se je pokazalo, da je tak pristop zamuden, izredno drag in pogosto tudi neučinkovit. Zato sedaj pogosteje uporabljamo različico *in silico*, virtualno reševanje, s katero iz knjižnic najprej izberemo manjše število potencialno aktivnih spojin in le izbrane nato eksperimentalno ovrednotimo z biološkimi testi (*in silico* je latinska besedna zveza, ki se nanaša na procese in poskuse, ki virtualno potekajo v računalniku - v silicijevem čipu). Ta postopek imenujemo obogatitev (angleško *enrichment*) knjižnice. Obogatitev se nanaša na dejstvo, da je v podknjižnici spojin, izbrani na podlagi virtualnega reševanja, več aktivnih spojin, kot bi jih dobili, če



Slika 3: Pristop računalniško podprtega načrtovanja učinkovin in virtualnega reševanja v korakih določanja in optimizacije biološko aktivnih molekul.

bi te spojine v enako veliko knjižnico izbrali naključno.

Pri virtualnem reševanju uporabljamo različne metode računalniško podprtega načrtovanja. Tako robne pogoje iskanja *in silico* in načrtovanja zadetkov z metodo virtualnega reševanja lahko postavimo na podlagi strukture aktivnih ligandov (angleško *ligand-based drug design, LBDD*) ali na podlagi tridimenzionalne strukture tarče (angleško *structure-based drug design, SBDD*). Shematsko to prikazujemo na sliki 3. Odločitev za eno ali drugo metodo sprejmemo na podlagi dosegljivosti in kakovosti tridimenzionalne strukture biološke tarče, čeprav se metodi lahko tudi prekrivata in lahko metodo na podlagi strukture aktivnih ligandov tako uporabljamo tudi, ko je struktura tarče že znana.

Če poznamo tridimenzionalno strukturo beljakovine, največkrat uporabljamo metodo načrtovanja na podlagi tarče (SBDD). Najpomembnejša metoda je molekularno sidranje spojin v aktivno mesto tarče. Na ta način dobimo začetni vpogled v potrebne elemente medmolekularnega prepoznavanja glede na topologijo in elektrostatiko vezavnega mesta. V primeru, ko tridimenzionalne strukture ne poznamo, imamo pa poznane ligande, ki na tarčo delujejo, pa lahko uporabljamo metode, osnovane na strukturi aktivnih ligandov (LBDD). Najpogostejša metoda so farmakoforni modeli, s katerimi opišemo splošne lastnosti že znanih ligandov, pomembnih za optimalne interakcije. Več podrobnosti o teh računalniških metodah predstavljamo tudi v ločenem poglavju. Izbor serije zadetkov ne temelji le na podlagi ustrezne umestitve v aktivno mesto tarče ali na podlagi ujemanja molekul s farmakofornim modelom, temveč morajo molekule za prehod v naslednjo fazo imeti tudi ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti. Tako s filtriranjem na podlagi različnih molekularskih deskriptorjev omejimo kemijski prostor ter znižamo število preiskovanih spojin v knjižnicah. Najpopularnejše merilo izbora je

pravilo petic (angleško *Rule of Five, ROF*), ki ga je postavil Christopher Lipinski z analizo velikega števila zdravilnih učinkovin. Pravilo petic pravi, da morajo molekule imeti naslednje lastnosti, da so lahko kandidatke za zdravilne učinkovine: molska masa mora biti praviloma manjša od 500, število donorjev vodikove vezi manjše od 5, število akceptorjev vodikove vezi pa manjše od 10. Četrty parameter pravila petic je vrednost porazdelitvenega koeficienta (logP) spojine v sistemu oktanol/voda, ki naj bo manjša od 5. Čeprav obstajajo zdravilne učinkovine, ki temu pravilu ne ustrezajo, pa večinoma kar velja, da spojine, ki kršijo pravilo petic, težko »doživijo« predklinično in klinično fazo razvoja. Spojine, ki ustrezajo pravilu petic, namreč omogočajo optimalno absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje spojine v telesu. Te lastnosti sicer niso neposredno pomembne za vezavo v aktivno mesto, predstavljajo pa ključne parametre za uspešen končni razvoj do zdravila. Spojine, ki jih dobimo po uporabi opisanih filtrov in robnih pogojev virtualnega reševanja, imenujemo virtualni zadetki (angleško *virtual hits*). Če virtualne zadetke določimo kot aktivne tudi v bioloških testih, pa ti postanejo pravi zadetki in so prvi korak na poti k novim zdravilnim učinkovinam.

### Spojine vodnice in njihova optimizacija

Določeni (identificirani) zadetki pogosto še nimajo optimalne biološke aktivnosti ter tudi ostalih lastnosti, da bi lahko postali zdravila. Po opravljenih prvih bioloških testiranjih zato zadetkom natančneje ovrednotimo in potrdimo mehanizem delovanja v biokemijskih, biofizikalnih in celičnih testih. Tiste spojine, za katere smo uspeli natančno določiti mehanizem delovanja in so tudi kemijsko primerne za nadaljnjo optimizacijo, imenujemo spojine vodnice (angleško *lead compound*).

Glavni cilj optimizacije spojine vodnice, ki je zadnja faza procesa razvoja zdravilne učinkovine, ni le izboljšanje biološkega

učinka, ampak tudi optimizacija farmakoloških, farmakokinetičnih in metabolnih lastnosti spojine. V primerjavi s prvo fazo načrtovanja in reševanja tukaj ni tako jasnih smernic. Pogosto uporabljamo kombinacijo metod *in silico*, splošnega poznavanja lastnosti kemijskih skupin ter eksperimentalnih podatkov iz opravljenih bioloških in celičnih eksperimentov. Glavnina dela na tej stopnji je osredotočena na preiskovanje razmerja med strukturo in delovanjem (angleško *structure-activity relationship*, SAR) odkritega kemijskega razreda, iz katerega izvira spojina vodnica. V fazi optimizacije sintetiziramo množico različnih derivatov, ki imajo podobno jedro kot spojina vodnica, in nanj vezane različne substituentne, s katerimi skušamo doseči kompromis med aktivnostjo in selektivnostjo spojin in optimizirati nekatere fizikalno-kemijske ter farmakološke lastnosti. Najboljšim optimiziranim spojinam poleg poglobljene karakterizacije njihovega meha-

nizma delovanja eksperimentalno ovrednotimo tudi metabolno stabilnost in toksikološke lastnosti, preden so obravnavane kot predklinične kandidatke in nadaljujejo pot v klinične faze raziskav in razvoj farmacevtske oblike do končnega zdravila.

### Metode računalniško podprtega načrtovanja učinkovin

Računalniško podprto načrtovanje učinkovin (angleško *computer-aided drug design*, CADD) je uveljavljeni krovni izraz za aplikacijo metod molekulskega modeliranja pri načrtovanju in optimizaciji učinkovin. Velik napredek v razvoju računske kemije v zadnjih nekaj desetletjih je omogočil optimalnejši potek načrtovanja učinkovin, uspešne aplikacije te metodologije pa se kažejo v že registriranih zdravilih, katerih učinkovine so bile razvite z uporabo naštetih metod. Razviti zaviralci pokrivajo različna področja terapevtske uporabe: od zdravljenja vi-

Preglednica I: Pregled izbranih zdravilnih učinkovin, načrtovanih z metodami računalniško podprtega načrtovanja, ki so v klinični praksi.

IME SPOJINE		TERAPEVTSKA UPORABA	MEHANIZMA DELOVANJA
Kaptopril		Hipertenzija Srčna kap	Zaviralec angionezin-konvertaze (ACE)
Zanamivir		Protivirusno delovanje	Zaviralec nevraminidaze
Dorzolamid		Glavkom	Zaviralec karbonske anhidraze
Indinavir Ritonavir Nelfinavir	generacija	HIV/ AIDS	Zaviralci HIV proteaze
Atazanavir Tipranavir Darunavir	generacija		
Imatinib		Kronična mieloična levkemija	Zaviralec tirozin kinaze
Sorafenib		Rak jeter Rak ledvic Rak ščitnice	Zaviralec VEGFR kinaze
Lapatinib		Rak dojke	Zaviralec EGFR/ ERBB2

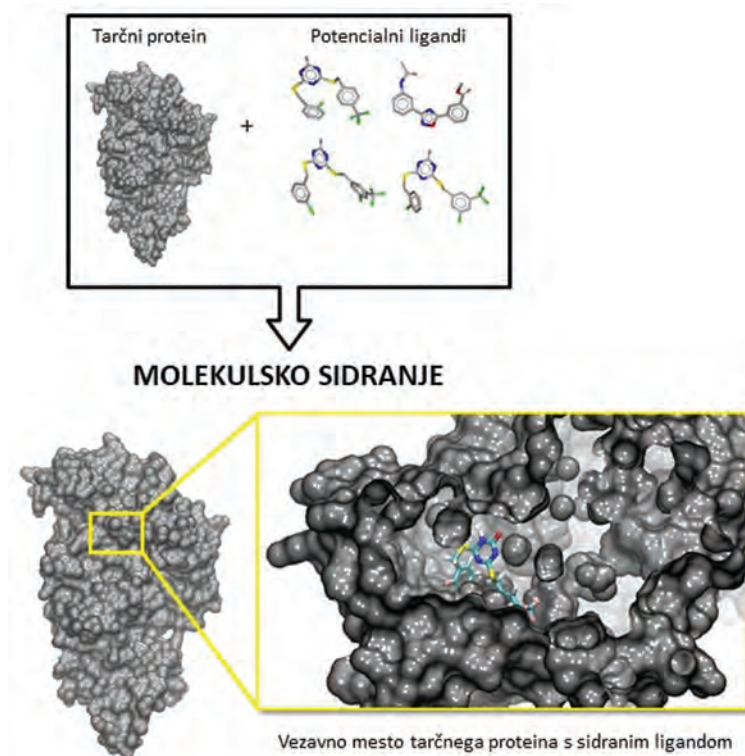
sokega krvnega tlaka, virusnih okužb (na primer okužb z virusom HIV) do različnih rakavih obolenj. Izbrane zaviralce, razvite s pomočjo računalniško podprtega načrtovanja učinkovin (angleško *computer-aided drug design, CADD*), prikazuje preglednica 1. V nadaljevanju podrobneje predstavljamo tri glavne računske pristope, ki jih uporabljamo pri identifikaciji in optimizaciji potencialnih biološko aktivnih spojin.

### 1. Molekulsko sidranje

Z molekulske sidranjem (angleško *molecular docking*), ki je najpomembnejša metoda računalniško podprtega načrtovanja učinkovin, skušamo napovedati tridimenzionalno strukturo kompleksa med ligandom (to je ponavadi mala organska molekula, lahko pa je tudi beljakovina oziroma druga makromolekula) in tarčnim proteinom. Splošno shemo molekulskega sidranja prikazujemo na sliki 4. S sidranjem enostavno izločimo

prevelike in topološko neustrezne molekule. Podatke o tridimenzionalni strukturi beljakovine oziroma tarče pridobimo z beljakovinsko (proteinsko) rentgensko kristalografijo (X-ray) ali beljakovinsko jedrsko magnetno resonanco. Če je struktura neznan, lahko včasih strukturo beljakovine izračunamo z uporabo homolognega modeliranja, v kolikor je naša beljakovina dovolj sorodna drugi z že poznano strukturo.

Glavnina programov za molekulske sidranje zaradi obsežnega konformacijskega prostora makromolekulske tarče obravnava statično, kar predstavlja pomembno omejitev dobljenih modelov. Zato je bilo razvitih več tako imenovanih iskalnih algoritmov (angleško *search algorithm*), ki omogočajo bolj usmerjeno (fokusrano) konformacijsko analizo. V procesu sidranja iskalni algoritem spreminja le konformacijo ligandov in jih skuša kar najbolje umestiti v vezavno mesto. Nekateri programi omogočajo tudi delno ali popolno



Slika 4: Prikaz metode molekulskega sidranja, ključne računalniške metode strukturno podprtega načrtovanja.

fleksibilnost molekulske tarče, vendar je ta pristop zaradi slabe možnosti vrednotenja (validacije) rezultatov manj v uporabi. Drug del vsakega programa za sidranje je cenilna funkcija (angleško *scoring function*), ki izračuna vezavno energijo dobljenega kompleksa in tako omogoči razvrščanje izbranih spojin.

## 2. Farmakoforni modeli

Farmakoforni model je zbirka steričnih in elektronskih omejitev, ki jih mora imeti molekula za doseganje ugodnih medmolekulskih interakcij z biološko tarčo, ključnih za biološki odziv. Navadno model predstavimo s farmakofornimi elementi, prikazanimi v preglednici II, kot so donor/akceptor vodikove vezi, hidrofobna interakcija, anionski/kationski center ter drugi. Farmakoforni elementi so točke v prostoru, obdane s tolerančnim radijem, znotraj katerih mora ležati fragment preiskovane molekule in izkazovati lastnosti, ki jih določa posamezni obravnavani element. Nekateri farmakoforni elementi, predvsem donorji ali akceptorji vodikovih vezi, so zaradi svoje narave interakcij tudi prostorsko usmerjeni. Pri farmakoforih tako ne gre za opis realne molekule ali funkcionalne skupine, ampak za bolj splošen, generaliziran opis intermoleku-









larnega interakcijskega vzorca, ki naj bi ga imel ligand za uspešno interakcijo.

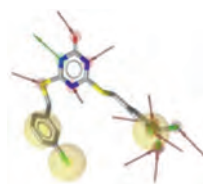
Najpogosteje virtualno reševanje na osnovi ligandov z uporabo farmakofornih modelov uporabimo v primeru, ko struktura tarče ni poznana, imamo pa serijo ligandov z znano biološko aktivnostjo. Farmakoforni modeli niso omejeni izključno le na ligande, ampak jih lahko zgradimo v kombinaciji s poznavanjem strukture tarče oziroma kompleksa med tarčo in ligandom, kar imenujemo na strukturi temelječi farmakoforni modeli.

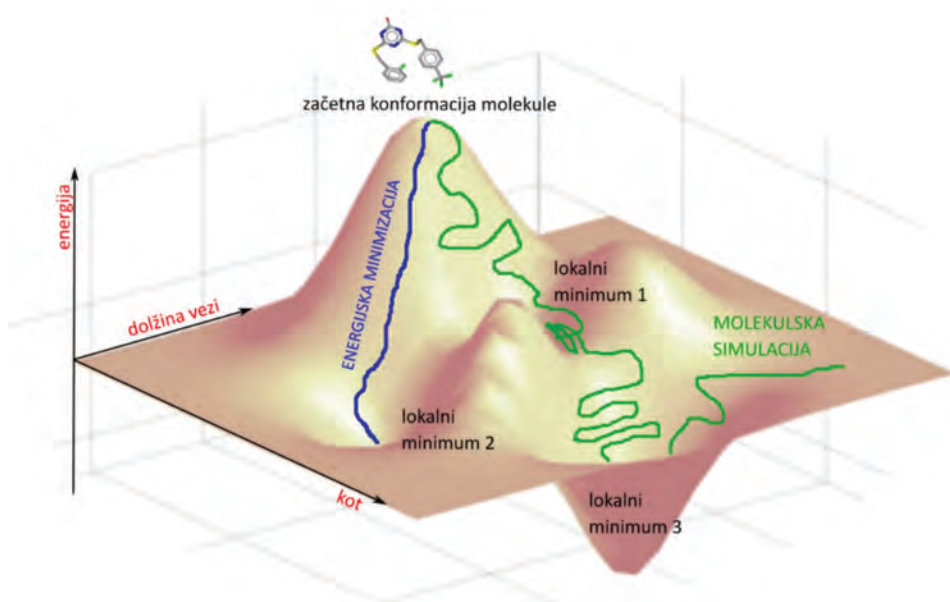
## 3. Molekulske simulacije

Do sedaj opisane metode računalniško podprtega načrtovanja omogočajo vpogled v medmolekulsko prepoznavanje med tarčo in načrtovano spojino, vendar ne nudijo slike o obsegu konformacijskega prostora, ki je dostopen kompleksu ligand-receptor. Metoda molekulskega sidranja namreč preiskuje le možne tridimenzionalne vezavne geometrije liganda, ne pa tudi tarče, ki je obravnavana statično. Dinamična slika kompleksa je pogosto nujna za poglobljeno razumevanje medmolekulskih interakcij med ligandom in tarčo in tudi za uspešno optimizacijo zadetkov. Zato pri načrtovanju uporabljamo tehnike molekularnih simulacij.

Preglednica II: Pregled najpogosteje uporabljenih farmakofornih elementov (levo) in primer tridimenzionalnega farmakofornega modela molekule (desno).

Farmakoforni element	Pomen	Farmakoforni element	Pomen
	Donor vodikove vezi		Aromatski obroč
	Akceptor vodikove vezi		Hidrofobna interakcija
	Kationski center		Interakcija s kovinskim ionom
	Anionski center		Sterična omejitev





Slika 5: Poenostavljeni prikaz površine potencialne energije molekule in prikaz metode energijske minimizacije in simulacije molekulske dinamike.

S simulacijami pridobimo informacijo, katere konformacije obravnavanega sistema so možne na površini potencialne energije kompleksa (angleško *potential energy surface*, *PES*). Ta površina je zapletena večdimenzionalna ploskev, ki ponazarja energijo molekule oziroma kompleksa kot funkcijo vseh možnih konformacij: to je tridimenzionalna razporeditev atomov v kompleksu. Na sliki 5 je prikazana poenostavljena različica te površine. Molekulska dinamika (MD) je najpogosteje uporabljena tehnika molekularskih simulacij, s katerimi preiskujemo površino potencialne energije.

Pri metodi molekulske dinamike nove konformacije molekul ustvarjamo z uporabo klasičnih gibalnih enačb drugega Newtonovega zakona, ki ga predstavlja enačba  $F = ma$ . Atomom molekule na začetku določimo naključne hitrosti, ki določajo tudi temperaturo sistema. Nato za kratek časovni interval pustimo, da se atomi gibljejo v smeri dobljene rezultante sil na vsak atom, kot to opisujejo Newtonove enačbe gibanja.

Po pretečenem času, ki mora biti krajši od najhitrejših gibanj v molekuli in je običajno 1 ali 2 femtosekundi (fs) (femto =  $10^{-15}$ ), izračunamo nove koordinate atomov in nato določimo nove rezultante sile na vse atome ter prej opisani postopek ponovimo. Število ponovljenih korakov določa celotni čas simulacije. Rezultat simulacije je molekulska trajektorija (večdimenzionalna krivulja, ki jo molekula opiše pri gibanju), kjer shranimo tako ustvarjene konformacije molekul in jih uporabljamo za nadaljnjo vizualizacijo in analizo.

Simulacijski časi bioloških sistemov, ki jih omogočajo trenutno dostopni računalniki, se v najboljšem primeru gibljejo od nekaj mikrosekund ( $10^{-6}$  sekunde) do milisekund ( $10^{-3}$  sekunde) in so še vedno krajši od realnih časov, potrebnih za simulacijo vezave ligandov in velikih konformacijskih sprememb, ki se zgodijo v času ene sekunde ali več. Za tako dolge izračune potrebujemo zmogljive računalniške gruče oziroma superračunalnike.



Poleg molekulske dinamike površino potencialne energije kompleksa lahko preiskujemo tudi s tehniko energijske minimizacije, ki je enostavnejša in računsko manj zahtevna kot metoda molekulske dinamike. Pri tej metodi iščemo na površini potencialne energije stacionarne točke, najpogosteje lokalne minimume, v katerih ima molekula najbolj ugodno energijo glede na lokalno okolico; te predstavljajo reprezentativne konformacije sistema (slika 5).

### Sklep

Razvijanje novega zdravila je kompleksen večstopenjski proces, katerega ključni del sta odkritje in razvoj nove biološko aktivne molekule – zdravilne učinkovine. Včasih je razvijanje zdravilnih učinkovin temeljilo na eksperimentalnih podatkih in naključnih odkritjih, v zadnjih desetletjih pa so metode računalniško podprtega načrtovanja postale običajne na vseh stopnjah načrtovanja, reševanja in optimizacije bodočih zdravilnih učinkovin. Za tako načrtovanje največkrat uporabljamo dostopne podatke o tridimenzionalni strukturi makromolekulskih tarč in/ali podatke o aktivnih ligandih. Glavni metodi načrtovanja sta molekulska sidranje in uporaba farmakofornih modelov. Tem pristopom se pridružujejo še fizikalno osnovane metode molekulske simulacije, kot je na primer molekulska dinamika, ki omogočajo natančnejši vpogled v dinamične lastnosti obravnavane tarče in s tem pridobitev bolj realne atomistične slike obravnavanega sistema. Uvedba računalniško podprtega načrtovanja tako omogoča učinkovitejši razvoj novih zdravil in je že pomembno prispevala pri odkritju več zdravilnih učinkovin za nove učinkovite načine zdravljenja različnih bolezni.

### Slovarček:

**Biološka tarča:** Biološka makromolekula, ki je udeležena v patološkem procesu in katere modulacija bi nudila možnost terapevtskega učinka.

**Farmakoforni model:** Zbirka steričnih in elektronskih omejitev, ki jim mora molekula zadostiti za optimalno interakcijo z biološko tarčo.

**Konformacija molekule:** Tridimenzionalna razporeditev atomov, ki sestavljajo molekulo.

**Ligand:** Molekula, ki tvori kompleks z biološko molekulo in ki spremeni njeno delovanje.

**Molekulska dinamika:** Tehnika molekulske simulacije za preiskovanje potencialne površine molekule z uporabo drugega Newtonovega zakona.

**Molekulska sidranje:** Tehnika molekulskega modeliranja, s katero izračunamo konformacijo kompleksa med ligandom in biološko tarčo.

**Spojina vodnica:** Spojava, ki je biološko aktivna in ima potrjen potencial za nadaljnji razvoj.

**Virtualno reševanje:** Metode računalniškega preiskovanja/reševanja virtualnih knjižnic za identifikacijo novih aktivnih molekul.

**Zadetek:** Spojava, ki je biološko aktivna, vendar še nima popolnoma potrjenega potenciala za nadaljnji razvoj.

**Zdravilna učinkovina:** Molekula v zdravilu, ki je nosilka terapevtskega delovanja.

### Literatura :

- Valjavec, K., in sod., 2018: *DNA topoizomerase pomembne tarče protirakovih zdravilnih učinkovin. Kemija v šoli in družbi*, 1: 1-7.
- Perdih, A., in sod., 2010: *Uporaba računalniške kemije pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic. Farmaceutski vestnik*, 61 (4): 195-202.
- Klebe, G., 2006: *Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. Drug Discovery Today*, 11 (13-14): 580-594.
- Keseru, G. M., Makara, G. M., 2006: *Hit discovery and hit-to-lead approaches. Drug Discovery Today*, 11 (15-16): 741-748.
- Jorgensen, W. L., 2004: *The Many Roles of Computation in Drug Discovery. Science*, 303 (5665): 1813-1818.