



Computeren er medicinalkemikerens arbejdshest

Larsen, Simon Birksø; Olsen, Lars; Jørgensen, Flemming Steen

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2009

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Larsen, S. B., Olsen, L., & Jørgensen, F. S. (2009). Computeren er medicinalkemikerens arbejdshest. *Lægemiddelforskning*, 7-9.

Computeren

er medicinal- kemikerens arbejdshest



Jagten på nye lægemiddelstoffer sker blandt et svimlende antal molekyler, som gør det umuligt manuelt at udvælge de stoffer, som det er værd at undersøge i laboratoriet. Men computeren finder nålen i høstakken. I et aktuelt projekt har vi opdaget nye, biologisk aktive molekyler med evne til at trænge gennem tarmvæggen og ud i blodet.

*Af Simon Birksø Larsen, Lars Olsen og
Flemming Steen Jørgensen*

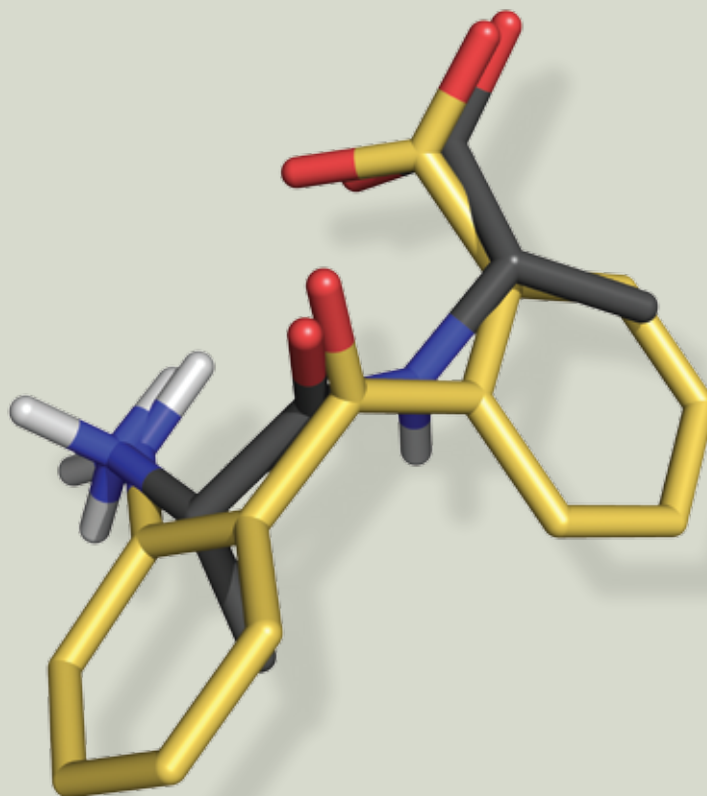
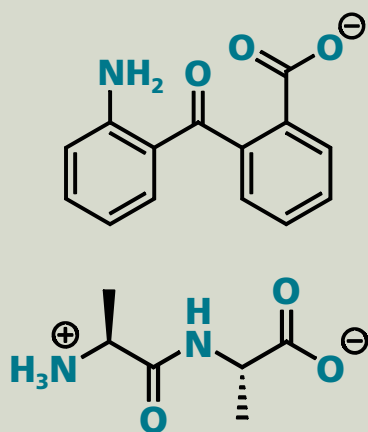
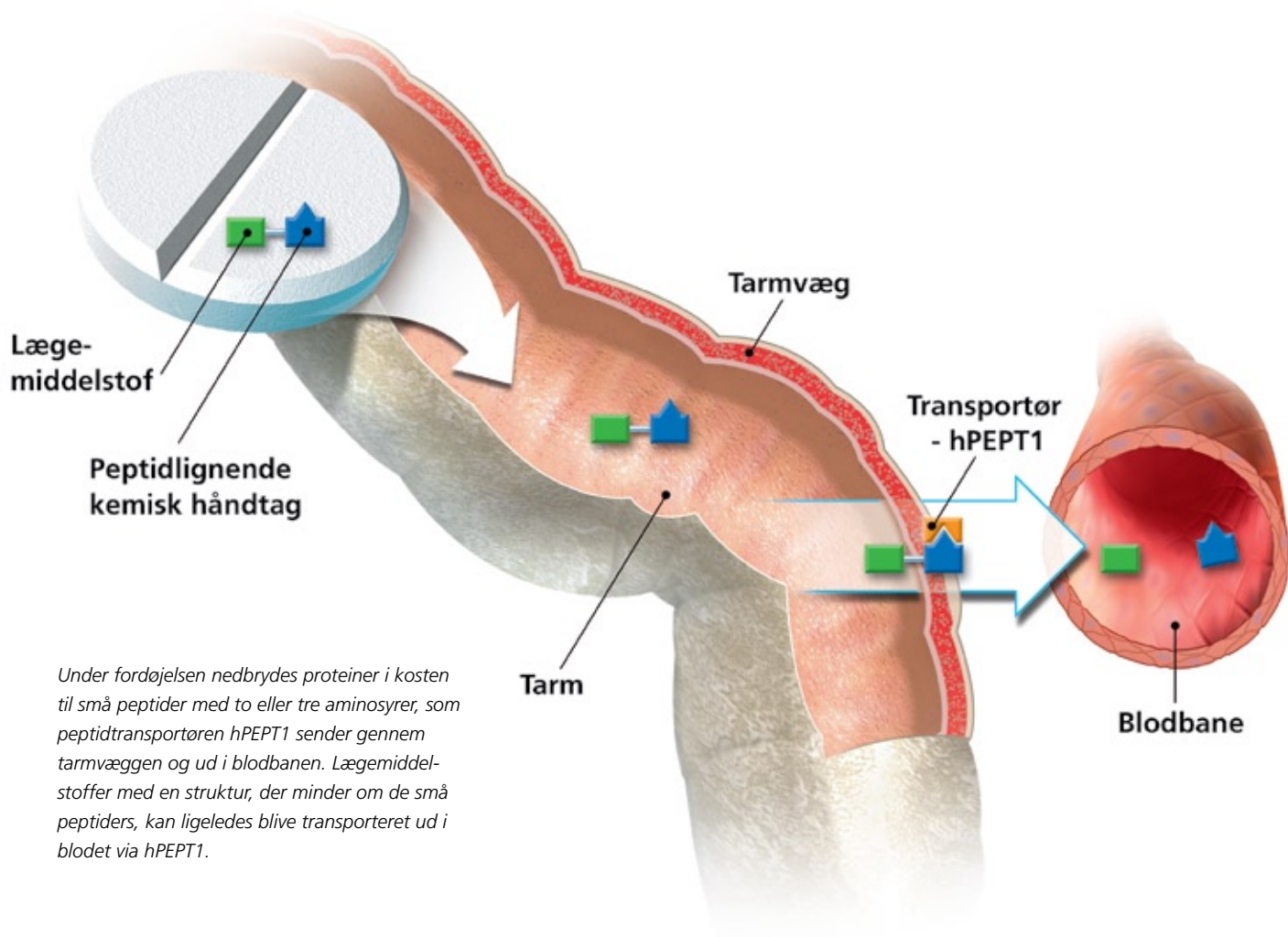
Det anslås, at 10^{60} kemiske stoffer har et muligt potentiale som nye lægemidler, og dette gigantiske antal er større end den formodede mængde atomer i universet! Derfor er det klart, at kun en ganske lille del af alle disse mulige molekyler nogensinde vil blive forsøgt fremstillet i laboratoriet eller opdaget i naturen. Men selvom molekylerne ikke findes i virkeligheden, kan de sagtens eksistere i en computer i form af et virtuelt bibliotek af kemiske stoffer.

Det smarte er, at computeren kan beregne mange af molekylernes egenskaber, og det giver mulighed for at udvælge de mest interessante lægemiddelstoffer, som herefter kan fremstilles i laboratoriet og bruges til forsøg. Ofte er det oplagt at lade de virtuelle molekyler på computeren bestå af

kemiske forbindelser, som hurtigt kan anskaffes fra en kemikalieforhandler. På den måde sparer man tid i laboratoriet, og udvalget af molekyler, der kan købes, er ganske stort – mere end et par millioner.

I et aktuelt forskningsprojekt har vi udnyttet computeren til at opdage nye molekyler, der binder til en peptidtransportør i tarmvæggen, som kaldes hPEPT1. Når proteiner fra føden nedbrydes til små peptider med to eller tre aminosyrer, transporterer hPEPT1 peptiderne over tarmvæggen og ud i blodbanen. Hvis hPEPT1 kommer i kontakt med andre molekyler, som ligner de små peptider, vil transportøren også forsøge at fragte dem ud i blodet – et eksempel er penicilliner, som krydser tarmvæggen på denne måde. Med andre ord: Hvis nye lægemiddelstoffer designes til at ligne små peptider, som genkendes af transportøren, kan man sikre deres optagelse i organismen.

Men hvordan kan computeren udvælge de 10 eller 100 lovende molekyler, som skal undersøges nærmere, blandt millioner af kemiske stoffer i et virtuelt bibliotek? Det kan computeren, hvis vi opstiller matematiske modeller for, hvornår kemiske stoffer har en relevant biologisk aktivitet. Ved hjælp af sådanne computermodeller har vi fundet fire nye forbindelser, som genkendes og transporteres af peptidtransportøren.



Ved computermodellering har vi opdaget fire nye forbindelser, som transporteres gennem tarmvæggen af hPEPT1-transportøren. Formlen på et af stofferne er vist øverst, mens 3D-strukturen ses på den store tegning. Molekylet ligner til en vis grad dipeptidet Ala-Ala, som er vist nederst. Fx findes carboxylsyre- og amin-grupperne samme sted. Det er lighederne, som gør, at transportøren genkender det nye molekyle.



COMPUTERMODELLER OG VIRTUEL SCREENING

Inden for medicinalkemien er struktur-aktivitetsrelationer (SAR) et vigtigt koncept. Relationen mellem struktur og aktivitet beskriver nemlig, hvordan et molekyles biologiske aktivitet afhænger af dets kemiske sammensætning og dets tredimensionelle form. Hvis man fx har et molekyle, der virker mod forhøjet blodtryk, men kun i beskeden grad, kan man forbedre effekten ved at ændre på molekylet. Man kan eksempelvis prøve at indsætte en methyl-gruppe et sted i molekylet. Tester man nu det nye molekyle på en rotte, vil man ofte se, at det er blevet mindre eller mere biologisk aktivt.

Biologisk aktivitet opstår normalt ved, at molekylet binder til bestemte proteiner i kroppen. Molekylet skal så at sige passe ind i proteinet, som en nøgle der glider ind i en lås. Ved at ændre på molekylets struktur finjusterer man således nøglen.

Efterhånden ender man med en forståelse af struktur-aktivitetsrelationen for den pågældende biologiske aktivitet. I første omgang beskriver man ofte relationen med ord – for eksempel "en methyl-gruppe i position 6 gør molekylet mere aktivt" – men relationen kan også beskrives

matematisk. Dette kaldes kvantitativ SAR med den engelske forkortelse QSAR.

I QSAR opstiller man en ligning for den biologiske aktivitet. I ligningen indsættes en beskrivelse af et molekyle i form af såkaldte deskriptorer. Der findes mange deskriptorer; fx molekylvægt, antal ringsystemer, antal syregrupper, antal kulstofatomer og fedtopløselighed. Ligningen estimerer så den biologiske aktivitet. Ved at se på med hvilken vægt de forskellige deskriptorer indgår i QSAR-ligningen, kan man rationelt forudsige, hvordan et molekyle skal modificeres for at opnå den ønskede virkning. Når medicinalkemikeren har opstillet en computermodel, dvs. en QSAR-ligning, som korrekt beskriver struktur-aktivitetsrelationen for den biologiske aktivitet, kan computeren sættes i gang med at lede efter nye, endnu ikke testede molekyler i en stor database af virtuelle molekyler. Denne fase kaldes virtual screening. For hvert molekyle beregner computeren et estimat for den biologiske aktivitet, og medicinalkemikeren får besked, når programmet identificerer lovende molekyler med stor sandsynlighed for god biologisk aktivitet. Resultatet af en virtuel screening er en prioriteret liste over de mest interessante molekyler. Selv om en virtuel screening involverer flere hundrede tusinde molekyler, er tidsforbruget begrænset, og screeningen kan ofte udføres i løbet af nogle minutter eller på få timer.

Nye molekyler til peptidtransportøren

De fleste lægemidler indtages gennem munden, fx som tabletter. I mavesækken og tyndtarmen opløses tabletten, og de aktive molekyler kan optages i blodet efter passage gennem tarmvæggen. Denne proces kan ikke tages for givet, og mange lovende molekyler med en ønsket biologisk virkning må opgives som lægemiddelstoffer alene af den grund, at de ikke optages i kroppen og derfor aldrig kan blive til lægemidler.

De fleste af nutidens lægemiddelstoffer trænger ved egen hjælp over cellemembranen i tarmvæggenes celler. Men der er også en anden mulighed: At blive fragtet ud i blodet af transportproteiner som peptidtransportøren hPEPT1. Hvis hPEPT1 kommer i kontakt med molekyler, som ligner små peptider, vil transporteren også forsøge at fragte dem over cellemembranen. Dette kan fx opnås ved at designe en del af lægemiddelmolekylet som et "håndtag", der genkendes af transportøren, som så kan gribe fat i håndtaget og transportere molekylet ind i kroppen.

Vi har derfor arbejdet på at finde nye kandidater til sådan-

ne håndtag. Vi startede med at bygge en QSAR-model for hPEPT1, og det lykkedes at udvikle en god og hurtig model. Derpå lod vi computermodellen undersøge en database med omkring 20.000 molekyler, som hurtigt ville kunne anskaffes. I databasen fandt computeren 12 interessante kemiske stoffer, som blev indkøbt og testet i laboratoriet af vores samarbejdspartnere. Ud af de 12 molekyler udviste 4 binding til hPEPT1 – såkaldte hits. Selvom man kan sige, at computeren ikke ramte plet i alle tolv tilfælde, er en succesrate på 33 procent faktisk ganske høj for en virtual screening, som det kun kræver få ressourcer at gennemføre.

Resultaterne fra projektet er foreløbigt offentliggjort i to videnskabelige artikler, og de vil danne grundlag for flere undersøgelser; herunder fremstilling og test af andre molekyler, som er beslægtede med de fire nye, biologisk aktive forbindelser. Selvom projektet er grundforskning, der lærer os nyt om hPEPT1-transportproteinet, bliver det spændende at følge de fremtidige undersøgelser – især med hensyn til, om resultaterne på sigt vil kunne bidrage til udviklingen af fremtidens lægemidler.

*Cand.pharm. Simon Birksø Larsen er ph.d.-studerende på Institut for Medicinalkemi
Ph.d. Lars Olsen er lektor på Institut for Medicinalkemi
Ph.d. Flemming Steen Jørgensen er professor på Institut for Medicinalkemi*