



Computeren forudsiger lægemidlers omdannelse i leveren

Rydberg, Patrik; Olsen, Lars

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2011

Document version
Tidlig version også kaldet pre-print

Citation for published version (APA):
Rydberg, P., & Olsen, L. (2011). Computeren forudsiger lægemidlers omdannelse i leveren. *Lægemiddelforskning*, 2011, 44-46.

Computeren forudsiger lægemidlers omdannelse i leveren

Næsten alle lægemiddelstoffer omdannes i leveren, og denne metabolisme gør stofferne mindre aktive og lettere at udskille fra kroppen. Under udvikling af nye lægemiddelstoffer er det vigtigt at forstå de egenskaber, som bestemmer, om stoffet er let eller svært at omdanne, samt hvilket nyt stof, det omdannes til. Vi har udviklet et computerprogram, som kan forudsige dannelsen af metabolitter ved omsætning af lægemiddelstoffer.

Af Patrik Rydberg og Lars Olsen

Alle lægemiddelstoffer, som indtages gennem munden, fx i tablettform, passerer gennem leveren, før stofferne kommer ud i blodet, som transporterer dem hen til deres mål i

kroppen. Leveren er en slags rensningsanlæg, der forsøger at omdanne fremmedstoffer som lægemiddelstoffer og giftstoffer til mere opløselige stoffer, som lettere kan udskilles fra leveren og fjernes fra kroppen via urin eller afføring. Stofskiftet i leveren er hovedansvarlig for, hvor meget lægemiddelstof, der kommer ud i blodet, hvilket er afgørende for at opnå den ønskede terapeutiske effekt. Der er en nedre grænse, hvorunder medicinen ikke har nogen virkning, og en øvre grænse, som typisk bestemmer, hvornår bivirkningerne indtræder. Samtidig kan en for kraftig nedbrydning af et lægemiddelstof i leveren føre til, at der dannes forskellige metabolitter, som også kan medføre bivirkninger. Derfor er det vigtigt at kunne forudsige, hvordan et nyt lægemiddelstof vil blive metaboliseret i leveren.

SÅDAN ARBEJDER LEVERENZYMERNE

Cytochrome P450-enzymene i leveren omdanner primært lægemiddelstoffer via oxidationsreaktioner.

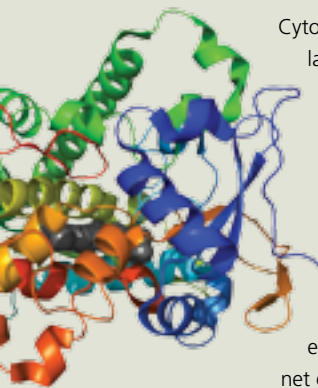
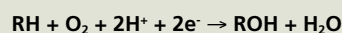
Oxidation

Når et grundstof er i ren form, vil hvert atom have lige så mange elektroner, som det har protoner, og så er oxidationstrinnet nul. Hvis en elektron afgives, stiger oxidationstrinnet med én – det kaldes en oxidation. Når en elektron optages, falder oxidationstrinnet med én – det kaldes for reduktion. Et velkendt eksempel på oxidation er, når metallisk jern rustet. Jernet oxideres fra Fe til Fe⁺³ under afgivelse af tre elektroner.

Hydroxylering

Ved oxidation i leveren bliver et oxygenatom typisk indsat i lægemiddelstoffet. Den mest almindelige reaktion bag omdannelsen er hydroxylering. En hydroxyleringsreaktion udført af et cytochrome P450-enzym involverer, at et hydrogenatom i reaktanten (R) udskiftes med en hydroxylgruppe (OH), som består af et hydrogenatom (H) og et oxygenatom (O). Til det formål har enzymet brug for molekylært oxygen, to protoner og to elektroner.

Reaktionen forløber således:



Cytochrome P450-enzymmer

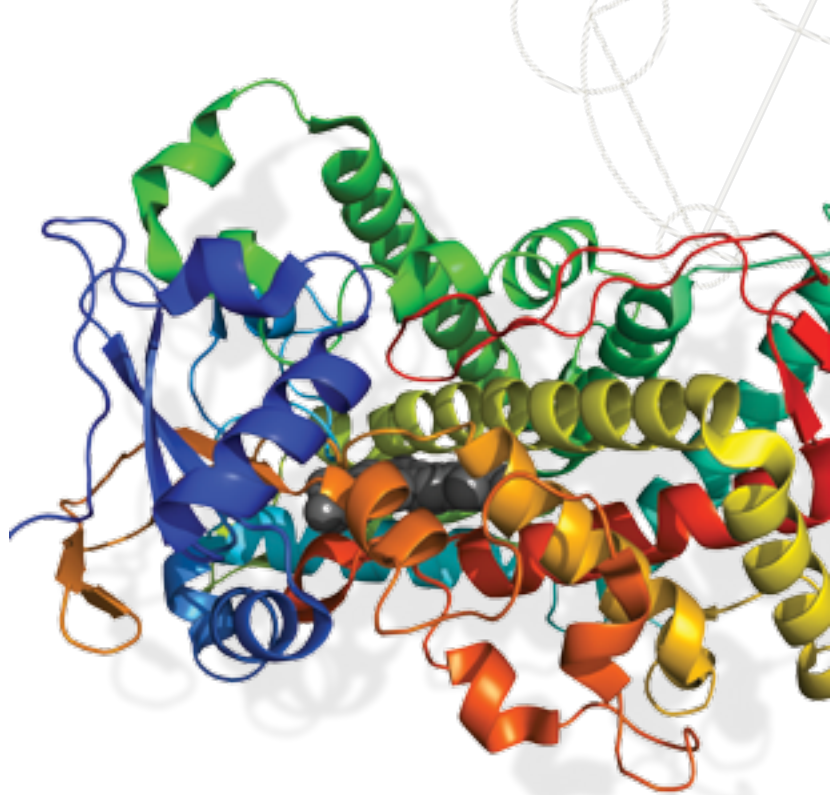
Leveren omdanner lægemiddelstoffer ved hjælp af enzymer, og blandt alle leverenzymmerne er den vigtigste gruppe cytochrome P450-enzymmerne, som metaboliserer 90 procent af alle anvendte lægemiddelstoffer. I alt kender man over 11.500 af disse enzymer fra levende organismer på Jorden, og menneskets lever danner mere end 60 medlemmer af familien. Af dem er der fire, som tager sig af 80 procent af al omdannelse af lægemiddelstoffer, mens de øvrige medlemmer omdanner 10 procent af samtlige lægemiddelstoffer. Cytochrome P450-enzymmerne er specielle sammenlignet med de fleste andre enzymer. Den bindingslomme, hvori lægemiddelstoffet binder sig under omdannelsen, er begravet dybt inde i enzymet, og når et lægemiddelstof skal metaboliseres, åbner enzymet sig, så stoffet kan komme ind i lommen, hvor reaktionen finder sted. I modsætning til andre enzymer, som normalt er meget specialiserede, er cytochrome P450-enzymmer en slags altnuligmænd. De kan omdanne næsten hvilket som helst lægemiddelstof og er hver især i stand til at udføre mange forskellige typer reaktioner, hvor andre enzymer normalt kun udfører én bestemt type reaktion.

Det er disse leverenzymers evne til at metabolisere lægemiddelstoffer, som vi har fokuseret vores forskning på i mange år. Mange af deres reaktioner er nu forstået ned til mindste detalje, men der er stadig reaktioner, hvor mekanismen endnu ikke er helt opklaret.

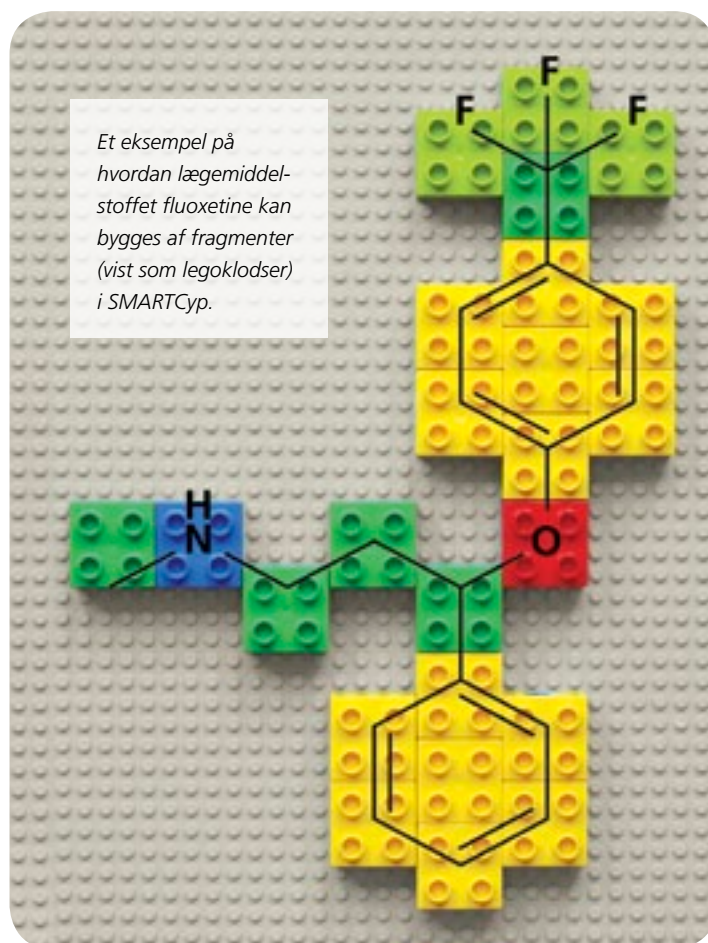
Fælles for cytochrome P450-enzymmerne er, at de har en hæm-gruppe, som udfører reaktionen. Gruppen er placeret i bunden af bindingslommen, og den indeholder et jernatom (Fe), som spiller sammen med et reaktivt oxygenatom. Under selve reaktionen gennemgår jernionen forskellige oxidationstilstande, og ionen har afgivet fem elektroner (Fe^{+5}), når selve reaktionen med lægemiddelstoffet udføres. Den kraftige oxidation sætter ionen i stand til at oxidere næsten alle typer stoffer.

Vi har anvendt meget præcise kvantekemiske metoder på supercomputere, som er tilgængelige på Københavns Universitet, til at studere 99 procent af alle de mulige typer reaktioner, som heme-gruppen i enzymmerne kan udføre. I alt har vi beregnet mere end 200 oxidationsreaktioner på fragmenter af lægemiddelstoffer, hvoraf hver enkelt beregning tager omkring to uger at udføre.

På grund af den lange beregningstid pr. reaktion, og fordi der potentielt set er op til 30 forskellige mulige reaktioner for et almindeligt lægemiddelstof, er det ikke praktisk muligt for medicinalindustrien at benytte kvantekemiske metoder til forudsigelse af, hvilke metabolitter der vil dannes af et stort antal potentielle lægemiddelstoffer. Derfor har vi brugt vores data og erfaringerne fra vores kvantekemiske beregninger på de 200 fragmenter til at udvikle SMARTCyp – et nyt softwareprogram til forudsigelse af dannelse af metabolitter ved omsætning af lægemiddelstoffer i leveren.



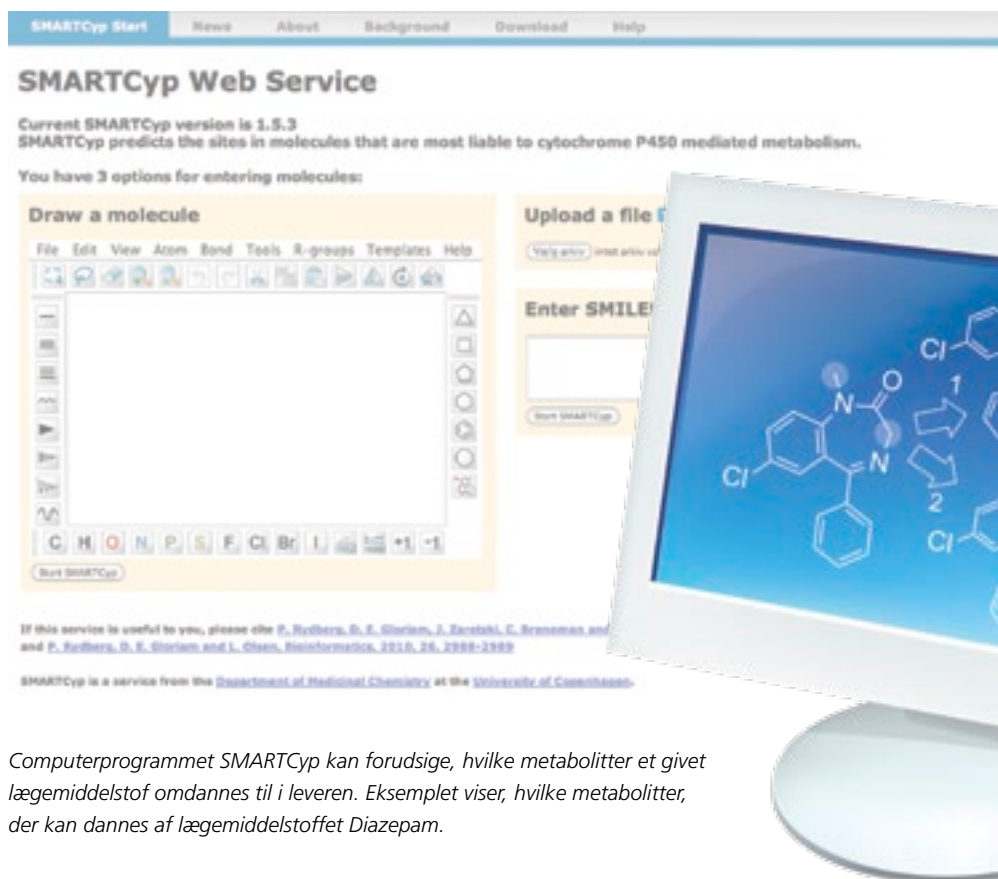
Figuren viser strukturen af et cytochrome P450-enzym. De sorte bolde i centrum markerer hæm-gruppen i bunden af bindingslommen, hvor oxidationsreaktionen foregår. De grønne kæder over gruppen danner en låge ind til det sted, hvor reaktionen sker. Lågen lukker sig omkring lægemiddelstoffet, når det er kommet ind i lommen og åbnes igen, når metabolitten skal sendes ud af enzymet.



KVANTEKEMI BEREGNER ATOMERS OG ELEKTRONERS BEVÆGELSER I MOLEKYLER

I kvantekemi kan man opklare komplicerede sammenhænge, der beskriver positionerne og bevægelserne af alle atomerne og elektronerne i et molekyle. Da elektronerne bevæger sig hurtigt og er meget lette i forhold til atomkernerne, påvirkes de af et kvantemekanisk fænomen, som kaldes usikkerhedsprincippet, som indebærer, at vi ikke på samme tidspunkt

kan vide, hvor elektronerne befinder sig, og med hvilken hastighed de bevæger sig. Matematisk betyder det, at vi skal løse den såkaldte Schrödingers ligning. Da ligningen er ekstremt kompleks at løse, er man nødt til at benytte meget store og hurtige computere og avanceret software til denne type studier.



The image shows a screenshot of the SMARTCyp Web Service interface. The page title is "SMARTCyp Web Service" and the current version is 1.5.3. It states that SMARTCyp predicts the sites in molecules that are most liable to cytochrome P450 mediated metabolism. There are three options for entering molecules: "Draw a molecule", "Upload a file", and "Enter SMILES". The "Draw a molecule" option is selected, showing a chemical drawing tool with a toolbar and a list of elements (C, H, O, N, P, S, F, Cl, Br, I, etc.). To the right, a computer monitor displays several chemical structures, including a complex molecule with a benzene ring and a nitrogen atom, and a simpler molecule with a benzene ring and a nitrogen atom. The monitor is on a stand.

Computerprogrammet SMARTCyp kan forudsige, hvilke metabolitter et givet lægemiddelstof omdannes til i leveren. Eksemplet viser, hvilke metabolitter, der kan dannes af lægemiddelstoffet Diazepam.

Program forudsiger metabolitter

I SMARTCyp inddeles lægemiddelstoffet i fragmenter, der ligner ét af de 200 fragmenter, som vi har regnet på kvantekemisk. Det svarer til, at molekylet er bygget op af en masse legoklodser, og at vi på forhånd har regnet på, hvordan reaktionen sker for hver klods. Det gælder med andre ord om at bygge molekylet bedst muligt med de eksisterende legoklodser.

For at bruge SMARTCyp skal man bare tegne lægemiddelstoffets molekylære struktur på vores website, og i løbet af

få sekunder giver programmet så en forudsigelse af de sandsynlige metabolitter. Programmet har vist sig at være et af de mest pålidelige af sin art og er derudover hurtigt til at lave forudsigelsen. SMARTCyp blev lanceret i 2010 og bruges allerede af flere store farmaceutiske virksomheder rundt om i verden. Vores metode er ydermere blevet inkluderet i flere andre software-pakker, såvel gratis som kommercielle pakker.

Du kan selv prøve SMARTCyp programmet på www.farma.ku.dk/smartcyp

Ph.d. Patrik Rydberg er lektor på Institut for Molekylær Lægemiddelforskning
Ph.d. Lars Olsen er lektor på Institut for Molekylær Lægemiddelforskning