

## Új megközelítés a gyógyszerkémiaiában: termodinamikával a sikeresebb preklinikai gyógyszerkutatásért

2010.11.15.

Keserű György Miklós és Ferenczy György vitaindító (keynote) tanulmányát közli novemberi számában a terület vezető folyóirata a *Drug Discovery Today*. A kutatók magyarázatot kerestek arra, hogy a gyógyszerkutatás korai fázisában azonosított, a további optimalálás során kémiai kiindulópontként használt molekulák eredetileg kedvező fizikai-kémiai tulajdonságai a biológiai aktivitás javulásával miért romlanak szinte törvényszerűen. Eredményeik rámutattak arra, hogy a tradicionális optimalálási stratégia termodinamikai okokból vezet szerkezetileg összetett, az ideálisnál nagyobb molekulatömegű, lipofil, rosszul oldódó vegyületekhez, amely tulajdonságok e molekulák fejleszthetőségét kedvezőtlenül befolyásolják. A kutatók bizonyították, hogy az optimált vegyületek kedvezőtlen sajátságai függetlenek attól, hogy az optimalálás kiindulópontjaként szolgáló vegyületet hogyan azonosították. A kiindulópontok kiválasztása és optimalálása során végzett kötődési termodinamikai vizsgálatok viszont olyan optimalálási stratégiát eredményeznek, amely a biológiai aktivitás és a fizikai-kémiai sajátságok szempontjából egyaránt kedvező molekulákat szolgáltat. A tanulmányban a szerzők az új megközelítés elméleti megalapozását követően a módszer alkalmazását számos sikeres példán mutatják be. A termodinamikai adatokkal vezetett optimalálási stratégia hozzájárulhat a preklinikai gyógyszerkutatás eredményességének fokozásához és ezáltal új, hatékony gyógyszerek kifejlesztéséhez.

A kismolekulás gyógyszerkutatás elmúlt évtizedét a korábbiaknál lényegesen kevesebb siker koronázta, a kutatási költségek folyamatos emelkedése mellett a bevezetett új gyógyszerek száma évről évre csökkenő tendenciát mutat. Bár a kutatás hatékonyságának csökkenésében feltehetően több szempont is szerepet játszik, a jelenlegi trendek felvetik a preklinikai kutatás folyamatainak átgondolását is. Ennek megfelelően az elmúlt években a gyógyszerkutatás korai stádiumában folytatott tevékenységek, így a kémiai kiindulópont kiválasztása és optimalálása, valamint a klinikai jelöltekhez vezető optimalálás szempontjából kulcsfontosságú vezérmolekulák azonosítása is számos vizsgálat tárgyát képezte. Ezek a vizsgálatok rámutattak arra, hogy a mai vezérmolekulák kedvezőtlen tulajdonságai függetlenek a hozzájuk vezető kiindulópontok minőségétől. A *Nature Reviews Drug Discovery* folyóiratban tavaly megjelent cikkükben Keserű és munkatársai elsőként mutattak rá arra, hogy a kedvezőtlen vezérmolekulákért és így a szintén kedvezőtlen tulajdonságú gyógyszerjelöltekért a vegyületek többdimenziós optimalálása során alkalmazott módszerek a felelősek. Jelen munkájukban a szerzők a biológiai aktivitás javítása érdekében végzett optimalálás termodinamikai hátterét vizsgálva arra a következtetésre jutnak, hogy a kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságokért a kötődés entrópiikus jellegét optimaláló stratégiák a felelősek. A biológiai aktivitás javítását specifikus kölcsönhatások kialakításával célzó entalpiikus stratégiák ezzel szemben általában kedvezőbb tulajdonságú aktív vegyületeket eredményeznek. A kémiai kiindulópont kiválasztása és optimalálása során alkalmazott kötődési termodinamikai vizsgálatok hozzájárulhatnak az entalpiikus optimalálási stratégiák sikeres alkalmazásához és így kedvezőbb tulajdonságú vezérmolekulák és klinikai jelöltek azonosításához.

### Ajánlat:

György G. Ferenczy & György M. Keserű

*Keynote review: Thermodynamics guided lead discovery and optimization*

**Drug Discovery Today** 15, 919-932 (November 2010) | doi:10.1016/j.drudis.2010.08.013

URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644610002898>