

Abstrakt

Racionální návrh léčiv je moderní efektivní přístup, využívající detailní znalosti trojrozměrné struktury k návrhu a optimalizaci nových inhibitorů cílících na klinicky relevantní enzymy. Metodou strukturní biologie, hojně využívanou v racionálním návrhu léčiv, je rentgenová krystalografie. Její silnou stránkou je schopnost poskytnout detailní obraz komplexu protein-inhibitor s rozlišením umožňujícím analýzu jednotlivých interakcí mezi inhibitorem a proteinem. PNP hraje klíčovou roli v metabolické dráze záchrany purinových nukleotidů, a je tak zajímavým terapeutickým cílem nejen pro léčbu T buněčných hematologických malignit, ale i parazitických infekcí. V našich studiích jsme se zaměřili na lidskou PNP a její ortholog v *M. tuberculosis* s cílem vyvinout nové inhibitory s vysokou specificitou a selektivitou pro každý z enzymů. Prezentované inhibitory patří do skupiny acyklických nukleosid fosfátů s 9-deazahypoxanthinovou nukleobází, obsahující tři funkční skupiny, které se vážou na všechna tři důležitá rozhraní aktivního místa: purin, fenylyl a fosfonátovou skupinu. Nejlepší z inhibitorů dosáhly hodnot IC₅₀ až 19 nM a 4 nM pro lidskou, respektive mykobakteriální PNP. Zavedení malých substituentů, jako například methoxy- nebo bromo- skupiny, na centrální fenylový kruh vedlo ke snížení afinity inhibitoru vůči lidské PNP, avšak beze změny afinity vůči mykobakteriální PNP. Objemné substituenty, jako fluorofenylyl, naopak snížily afinitu inhibitoru vůči lidskému enzymu za současného zvýšení afinity k mykobakteriální PNP. Porovnání aktivních míst nevedlo k jasnému strukturnímu vysvětlení těchto pozorování, nicméně při porovnání oblasti na rozhraní podjednotek se ukázalo, že tato oblast je v případě mykobakteriální PNP menší, avšak více flexibilní. Druhá část práce se zabývá vývojem inhibitorů pro kinázu CDK2, enzym důležitý pro regulaci buněčného cyklu a také jako terapeutický cíl pro mnohé typy nádorů. Pro členy rodiny CDK kináz a kináz obecně je největší výzvou v návrhu léčiv vyvinutí selektivních inhibitorů, cílících na specificky danou CDK kinázu. V průběhu let bylo vyvinuto velké množství inhibitorů s afinitou vůči různým částem aktivních míst CDK kináz, nicméně většina z nich selhala právě kvůli nízké selektivitě a specificitě. V této části práce prezentujeme tři zcela nové série inhibitorů, založených na pyrazolo-pyrimidinovém či pyrazolo-chinolinovém jádře. Krystalové struktury několika zástupců těchto sérií byly využity k optimalizaci afinity inhibitorů vůči CDK2 a také k vývoji inhibitorů cílících na ostatní členy rodiny kináz, konkrétně FLT3, CDK12 a CDK7.