

Předložená disertační práce se zabývá teoretickým studiem interakcí mezi proteinkinázami a jejich inhibitory. Studované proteinkinázy, cyklin-dependentní kináza 2 (CDK2) a kináza CK2 (angl. *casein kinase 2*) hrají důležitou roli v regulaci buněčných procesů u eukaryotických organismů. Jejich nesprávná funkce v buňce může u člověka vést k závažným onemocněním. Tento proces je možné zvrátit vyřazením aberantních proteinkináz pomocí specifických nízkomolekulárních inhibitorů. Inhibitory proteinkináz se typicky vážou do aktivního místa enzymu pomocí nekovalentních interakcí. Teoretický popis těchto interakcí pomocí kvantověchemických a molekulárně mechanických metod může pomoci při pochopení biofyzikálních principů řídicích vazbu. Ty pak mohou být následně využity při racionálním návrhu účinnějších či specifičtějších inhibitorů. Stabilizační energie komplexu CDK2 s inhibitorem roskovitinem je převážně tvořena disperzní energií. Metoda DFT, která nezahrnuje disperzní energii, je tak pro popis uvedeného komplexu zcela nevhodná. V případě zahrnutí disperze pomocí empirického členu dojde ke správnému popisu této interakce a metodu SCC-DFTB-D lze naopak doporučit pro uvedený komplex. Dominantní část celkové interakce je tvořena omezeným počtem aminokyselin, které přispívají k vazbě roskovitinu s CDK2 a jejich mutace může mít zásadní vliv na stabilizaci komplexu. Dále bylo ukázáno na schopnost silového pole popsat interakci roskovitinu s CDK2. Při návrhu léčiv se k popisu interakce inhibitoru s proteinem používají skórovací funkce založené na principu silového pole. Metody silového pole ale nejsou schopny popsat kvantové jevy jako je polarizace nebo přenos náboje. Na skupině 15 strukturně rozdílných CDK2 inhibitorů byla ukázána vhodnost použití skórovací funkce založené na semiempirické kvantověchemické metodě PM6-DH2. Nejsilnější korelace s inhibiční konstantou bylo dosaženo s interakční entalpií ( $R^2=0,87$ ) spočítané pomocí metody PM6-DH2. Po zahrnutí všech členů skórovací funkce (včetně entropie počítané kvůli náročnosti silovým polem) se korelace zhoršila ( $R^2=0,52$ ), zřejmě kvůli nedostatkům při výpočtu entropie v silovém poli AMBER. Díky velmi dobré korelaci s interakční entalpií se jeví nadějně, že výpočty pomocí skórovací funkce založené na metodě SQM mohou být v budoucnu vzhledem k rychlému rozvoji v oblasti informačních technologií použitelné při návrhu léčiv. V poslední části práce byla studována možnost použití skórovací funkce založené na metodě PM6-DH2X pro halogenované inhibitory schopné tvořit halogenové vazby s proteinkinázou CK2. Struktury optimalizované pomocí PM6-D2X velmi dobře souhlasily s krystalovými strukturami, zatímco struktury optimalizované silovým polem AMBER nebyly schopny popsat halogenovou vazbu. Pro halogenované inhibitory CK2, založené jak na krystalových tak i namodelovaných strukturách, byla nalezena silná korelace mezi inhibiční konstantou a interakční entalpií počítanou ve vodě. Po zahrnutí entropických členů došlo ke zhoršení korelace, což je způsobeno neschopností empirického potenciálu popsat halogenovou vazbu. Správný popis halogenovaných sloučenin v komplexech s halogenovou vazbou je jednou z podmínek k možnosti nalezení efektivnějších inhibitorů.

- [1] [Dobeš P., Otyepka M., Strnad M., Hobza P.](#): Interaction energies for the purine inhibitor roscovitine with cyclin-dependent kinase 2: correlated ab initio quantum-chemical, DFT and empirical calculations. *Chem. Eur. J.* 2006;12:4297-304.
- [2] [Dobeš P., Fanfrlík J., Řezáč J., Otyepka M., Hobza P.](#): Transferable scoring function based on semiempirical quantum mechanical PM6-DH2 method: CDK2 with 15 structurally diverse inhibitors. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2011;25:223-35.
- [3] [Dobeš P., Řezáč J., Fanfrlík J., Otyepka M., Hobza P.](#): Semiempirical QM Method PM6-DH2X Well Describes Geometry and Energetic of CK2-Inhibitor Complexes Involving Halogen Bonds while Empirical Potential Fails. *J. Phys. Chem. B*, under revision