

# Abstrakt

Výpočetní metody jsou nedílnou součástí moderního farmaceutického výzkumu. Počítačový návrh léčiv si klade za cíl snížit čas a náklady spojené s vývojem léčiva a také detailněji porozumět vazbě inhibitoru k danému biologickému cíli. Kvůli komplikovanosti biologických systémů a potřebě správného popisu nekovalentních interakcí nutných k molekulárnímu rozpoznávání je přesnost běžně používaných molekulově mechanických (MM) metod na hraně spolehlivosti. Na druhou stranu zde vzrůstá tendence používání kvantově mechanických (QM) metod v různých fázích vývoje léčiv díky rostoucím výpočetním možnostem.

Tato disertační práce se zabývá aplikací kvantově mechanických metod pro věrný popis mezimolekulových komplexů a jejich interakcí. Tato práce zahrnuje osm původních publikací rozdělených do tří témat a doprovodný text, jenž si klade za cíl zdůraznit některé závěry plynoucí z této práce. V první řadě je vysoce přesnými kvantově mechanickými metodami studována povaha neklasických nekovalentních interakcí, tzv. vazebné interakce pomocí sigma díry. Síla a původ halogenové, chalkogenové a pniktogenové vazby v modelových systémech z rozšířených databází molekul jsou zkoumány přesnou metodou vázaných klastrů (CCSD(T)/CBS) a symetricky adaptovanou poruchovou teorií (SAPT). Druhá část se věnuje třem farmaceuticky důležitým proteinům, a to HIV-1 protease, sekretované aspartátové protease a karbanhydrase, a ukazuje výhody aplikace opravených DFT a semiempirických (SQM) metod na protein-ligandové komplexy spojené s přenosy protonu, s ionty kovů a s neobvyklými molekulami jakými jsou borany. Strukturální vlastnosti, jež jsou experimentálně (krystalograficky) nedosažitelné, a zásadní vazebné rozdíly inhibitorů jsou zde odhaleny hybridním QM/MM přístupem. Následně je SQM skórovací funkce, jež kvantitativně správně popisuje všechny typy nekovalentních protein-ligandových interakcí, adaptována pro virtuální prohledávání databází sloučenin (tzv. „virtual screening“). Spolehlivost tohoto fyzikálního „SQM/COSMO“ filtru je testována na čtyřech nepříbuzných netriviálních protein-ligandových systémech. V této poslední části mé disertační práce je ukázáno, jak tento „SQM/COSMO“ filtr předčí osm standardně používaných skórovacích funkcí a jak tedy může být efektivním nástrojem pro zpřesňování v pozdějších fázích virtuálního prohledávání.