

## Abstrakt

Práce je zaměřena na výpočetní analýzu farmaceuticky zajímavých látek v interakci s jejich biologickými cíli.

Velké množství léčiv jsou malé molekuly, které se do aktivního místa enzymu vážou na principu „zámku (enzym) a klíče (léčivo)“ prostřednictvím nekovalentních interakcí a způsobují tak vzestup nebo pokles aktivity enzymu. Hlavní téma práce se věnuje objasnění strukturních základů interakcí purinových analogů s enzymem cyklin-dependentní kinázou 2, který patří do protein-kinázové rodiny. Tyto enzymy hrají důležitou roli v regulaci buněčného cyklu, zvýšení jejich aktivity zásadním způsobem přispívá ke ztrátě kontroly nad buněčnou proliferací, což je jedna z příčin tvorby rakovinových buněk. Studie popisuje vazebné motivy roskovitinu, látky s inhibičním účinkem na funkci cyklin-dependentních kináz, a jeho analogů s biosterickými centrálními heterocykly v interakci s cyklin-dependentní kinázou 2. Vazebná afinita mezi enzymem a inhibitory je kvantifikována jako vypočtené vazebné skóre a vyhodnocena ve vztahu ke konformaci optimalizovaných struktur. Pro výpočty byl použit hybridní model kombinující kvantově mechanickou – QM (DFT-D) a semiempirickou kvantově mechanickou – SQM (PM6-D3H4X) metodu. Solvatační efekt byl popsán implicitním solvatačním modelem COSMO na SQM úrovni pro celý systém.

Druhé téma práce cílí na výpočetní odhad fyzikálně-chemických vlastností několika skupin neuroaktivních látek, které ovlivňují aktivitu *N*-metyl-D-aspartátového receptoru. Tento receptor patří do rodiny glutamátových receptorů přítomných v nervových buňkách. Jeho funkce jsou dávány do souvislosti s řadou neurologických poruch jako je například epilepsie, Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba. Výpočetní studie popisuje lipofilní vlastnosti neuroaktivních látek a solvatační volnou energii, neboť tyto vlastnosti představují jejich inherentní charakteristiky a ovlivňují jejich interakce s *N*-metyl-D-aspartátovým receptorem. Solvatační volná energie byla popsána prostřednictvím implicitního solvatačního modelu SMD na HF/6-31G\* úrovni. LogP byl odhadnut na základě změny v molekulární geometrii spojené s přechodem mezi dvěma fázemi *n*-oktanolem a vodou. Studované látky byly optimalizovány metodou RI-DFT-D3/B-LYP/TZVPP//COSMO a jejich “single point” energie byly počítány na stejné úrovni přesnosti.

Práce je založena na pěti z celkem deseti publikovaných prací, které se věnují výše uvedeným tématům.

Klíčová slova: nekovalentní interakce, počítačový návrh léků, CDK2, purinové analogy, NMDA receptor, neuroaktivní látky