

Geneesmiddelen ontwerpen in cyberspace

Bij het vinden van nieuwe geneesmiddelen spelen computerberekeningen een steeds grotere rol. Nog voor het geneesmiddel is gemaakt, rekenen scheikundigen uit wat zijn werkzaamheid is.

Nog maar dertig jaar geleden maakten scheikundigen modellen van moleculen met plastic balletjes en stokjes en testten ze hun activiteit door *trial and error* in het lab. En zo ging ook het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. De computer wordt echter onmisbaar voor het ontwerpen van nieuwe geneesmiddelen.

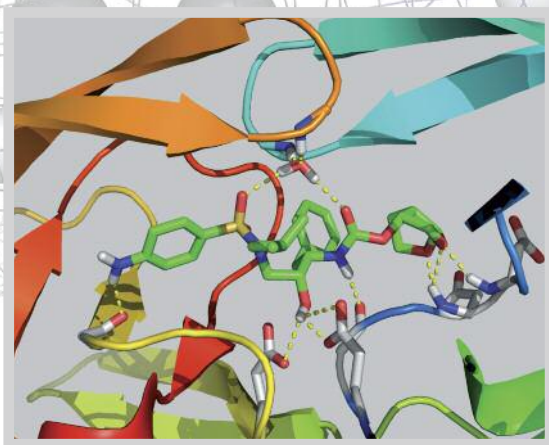
De grondleggers van deze 'scheikunde in cyberspace' ontvingen in 2013 de Nobelprijs voor de scheikunde. Herman van Vlijmen promoveerde bij een van die Nobelprijswinnaars, Martin Karplus. "De computationele scheikunde speelt al sinds begin jaren tachtig een belangrijke rol in de farmaceutische industrie en de biotechnologie", vertelt van Vlijmen, "maar bepaalde nauwkeurige berekeningen zijn nu eigenlijk pas praktisch toepasbaar." Van Vlijmen is hoofd computationele chemie bij het bedrijf Janssen Pharmaceutica in Beerse (België). Daarnaast is hij deeltijdhoogleraar *computational drug discovery* aan de Universiteit Leiden.

Ideeëngenerator

Janssen Pharmaceutica ontwikkelt geneesmiddelen binnen vijf ziektegebieden: kanker, hersenziekten (waaronder Alzheimer), infectieziekten (waaronder hiv/aids), auto-immuunziekten (waaronder gewrichtsontstekingen) en stofwisselingsziekten (waaronder suikerziekte).

"Medici en biologen onderzoeken wat er tijdens een ziekte mis gaat in lichaamscellen", vertelt van Vlijmen. "Dat levert ideeën op over welke moleculen de ziekte kunnen genezen. Met die ideeën gaan wij als scheikundigen op de computer aan de slag. Dat heeft twee grote voordelen. We kunnen de activiteit van moleculen snel op de computer evalueren en beslissen of we ze gaan produceren of niet. En daardoor kunnen we ook goede ideeën evalueren die niet voor de hand liggen. Dankzij deze twee voordelen hopen we betere geneesmiddelen te ontwikkelen op een snellere manier."

Van Vlijmen geeft het voorbeeld van een hiv-remmend geneesmiddel. "Bij het ontwerp van een hiv-remmer zoeken we een molecuul dat een enzym van het virus blokkeert. Zonder dat



3D-afbeelding van het geneesmiddel Darunavir gebonden aan het enzym hiv-protease

enzym kan het virus niet goed groeien. We simuleren op de computer zeer gedetailleerd hoe het driedimensionale molecuul bindt aan het enzym. Omdat we bij wijze van spreken voor onze ogen kunnen zien en berekenen wat er dan gebeurt, kunnen we nieuwe ideeën ‘virtueel testen’: misschien werkt een iets ander molecuul, dat in eerste instantie tegenintuïtief lijkt, in de praktijk toch net iets beter.”

Microseconde in een dag

De computersimulaties die van Vlijmen en zijn collega’s gebruiken, zijn gebaseerd op de krachten die moleculen op elkaar uitoefenen. Ze berekenen bijvoorbeeld de kracht van de binding die ontstaat tussen molecuul en enzym. En dat alles in de waterige omgeving zoals in een levende cel. In feite passen computationele scheikundigen de wetten van Newton toe op moleculen. De daaruit rollende differentiaalvergelijkingen lossen ze in kleine tijdstapjes met de computer op. Om een betrouwbaar inzicht te krijgen in de interactie tussen geneesmiddel en ziekteverwekker moeten ze minimaal een microseconde van het biologische proces op de computer simuleren. En daar rekent de computer dan typisch een hele dag aan.

Een tweede type wiskunde dat computationeel scheikundigen gebruiken bij het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen zijn machinaal lerende technieken in combinatie met statistische modellen. Van Vlijmen: “In plaats van dat we de activiteit van moleculen tot op atomair niveau proberen te begrijpen, zoeken we naar statistische verbanden. Dan gaat het om statistische verbanden tussen de fysische en chemische eigenschappen van moleculen aan de ene kant en hun activiteit in het lichaam aan de andere kant. Dat doen we op basis van een grote database met eigenschappen en activiteiten van moleculen. Deze aanpak kun je vergelijken met het voorspellen van het weer op basis van historische gegevens in plaats van op basis van het mechanistisch doorrekenen van de atmosfeer.”

Hoewel het nog niet zo is dat er nieuwe geneesmiddelen op de markt zijn gebracht die volledig te danken zijn aan computerberekeningen, neemt het belang van zulke berekeningen sterk toe. “Computationele scheikunde biedt nog veel ruimte voor verbetering”, zegt van Vlijmen. “Bedenk dat computers pas sinds een paar jaar snel genoeg zijn om de werkzaamheid van een molecuul dat nog niet is gemaakt te voorspellen. En nu al gebruiken we in meer dan de helft van onze projecten inzichten uit de computationele scheikunde om sneller betere geneesmiddelen te ontwikkelen.”