

ЧЕКМАН

Іван Сергійович – член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

КАЗАКОВА

Ольга Олександрівна – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

СИРОВА

Ганна Олегівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри медичної і біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету

ГОРЧАКОВА

Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ПАЦКО

Вероніка Володимирівна – студентка медичного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

УДК 615.011.1

РАЦІОНАЛЬНИЙ ДИЗАЙН ЛІКІВ – НОВИЙ НАПРЯМ У ФАРМАКОЛОГІЇ

У статті наведено огляд методів і шляхів пошуку та конструювання нових лікарських засобів із використанням сучасних комп'ютерних технологій. Проаналізовано приклади застосування методу раціонального дизайну лікарських препаратів та основних комп'ютерних програм, призначених для розроблення ліків. У короткому історичному екскурсі розглянуто становлення цієї методики, починаючи з перших згадок про неї.

Ключові слова: раціональний дизайн ліків, біологічні мішені, комп'ютерне моделювання лікарських препаратів.

Вступ

У світовій науковій літературі велику кількість досліджень з хімії, фізикохімії, фармакології, математики, фізики, біофізики тощо присвячено встановленню кількісного зв'язку між хімічною структурою молекули лікарського засобу та його фізикохімічними, фармацевтичними, фармакологічними й токсикологічними властивостями. Зазвичай цей зв'язок виражають певним математичним рівнянням, яке описує залежність одних властивостей, як правило макроскопічних (дія препарату на певні системи організму, обмін речовин, афінітет до певних рецепторів тощо), у вигляді набору числових значень від іншого відповідного набору значень, що відображує структуру молекули лікарського засобу (кількість атомів, відстані між ними, величина зарядів та ін.) [1–3].

На практиці встановлення такого роду взаємозв'язків пов'язане з певними труднощами. Для того щоб виразити кількісно (конкретною цифрою) фармакологічну активність хімічної сполуки як лікарського засобу, необхідно знати, які саме об'єктивні показники потрібно вимірювати: зміну артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, пригнічення активності ферменту і т.ін. У цьому аспекті фізіологічна і біохімічна фармакологія останнім часом досягла певних успіхів. На сьогодні вже відомі конкретні кількісні показники, що характеризують вплив більшості медикаментів на діяльність органів і систем організму.

Залежність «структура – активність» у дослідженні властивостей лікарських засобів

Виявляється, що набагато складніше кількісно виразити структуру молекули лікарського засобу. Над розв'язанням цієї проблеми впродовж багатьох років працювали фахівці з різних напрямів науки. Їм вдалося зробити істотний крок на цьому шляху завдяки впровадженню методу кількісної залежності «структура – активність» (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR). Нині науковці всього світу широко застосовують цей метод під час проведення досліджень у хімічній, фізико-хімічній, фармацевтичній, фармакологічній, токсикологічній галузях.

У методі QSAR використовують так звані квантово-хімічні дескриптори – структурні параметри молекули лікарського засобу, які одержують на основі квантово-хімічних розрахунків. Встановлення структури молекули лікарських засобів здійснюють за допомогою сучасних комп'ютерних програм, що реалізують різні методи напівемпіричних та неемпіричних розрахунків. Серед напівемпіричних розрахунків найбільшого поширення набули методи AM1, PM3, ZINDO (програмні комплекси MOPAC, HyperChem, Gaussian, GAMESS). Для неемпіричних (*ab initio*) розрахунків більш придатними виявилися програмні комплекси Gaussian, GAMESS, WOLDRAW, GAMESOL, Jaguar [4–6].

За останні десятиріччя з'явилося багато методів, спрямованих на скорочення часу розроблення нових ефективних лікарських засобів: генетичні алгоритми, методики COMFA, QSAR, віртуальний скринінг, комбінаторна хімія та десятки інших. Електронну структуру досліджуваних молекул (власне, квантово-хімічні параметри) можна розраховувати, використовуючи неемпіричні методи (*ab initio*). Наприклад, неемпіричний метод Хартрі–Фока для проведення розрахунків не потребує знань про емпіричні характеристики атомів, однак, на відміну від молекулярно-механічних і напівемпіричних методів, він передбачає наявність

набагато більших обчислювальних ресурсів. Особливо це стосується оптимізації просторової будови молекул, здійснення молекулярно-динамічних обчислень, побудови ІЧ-спектрів тощо [7, 8].

Сьогодні фактично всі провідні світові фармацевтичні компанії для розроблення нових лікарських засобів застосовують підхід, відомий під назвою «раціональний дизайн ліків», або драг-дизайн (drug design), який ґрунтується на передбаченні механізму взаємодії рецептора і ліганду на молекулярному рівні. Найчастіше лікарський препарат є органічною молекулою, що активує чи пригнічує функцію біомолекули, наприклад білка, наслідком чого є фармакотерапевтичний ефект, корисний для пацієнта [9]. Отже, метою цілеспрямованого пошуку і конструювання лікарських препаратів є створення молекули майбутнього препарату, яка буде комплементарною до біомолекул організму людини за формою та функціями і утворюватиме комплекс із біологічними структурами організму. Нині вже відома структура майже 20000 білків, але механізм взаємодії з синтетичними препаратами з'ясовано не більш як для 500. Саме тому майбутнє фармакології полягає в тому, щоб відкривати і використовувати механізми взаємодії ліків з різними типами білків, ферментів, макромолекул [10].

Історія досліджень з дизайну ліків

Перший спалах інтересу до спрямованого конструювання нових лікарських засобів розпочався з появи в 1986 р. відомої статті В.Г. Хола [11]. Хоча ця публікація і не містила якоїсь значущої інформації, проте її автор запропонував термін «раціональний дизайн ліків» для всіх методик, заснованих на вивченні молекулярної структури білків із застосуванням комп'ютерних технологій.

Упровадження в наукові дослідження суперкомп'ютерів дало вченим змогу розв'язувати хімічні задачі, складність яких постійно зростала. Розроблялися програмні пакети для обчислення 3D-розмірних структур, енергії

конформерів органічних молекул, візуалізації електронної і молекулярної структури [12].

Для оцінювання впливу середовища та для конформаційного аналізу нових хімічних сполук паралельно з квантово-хімічними застосували також методи молекулярної динаміки. Отже, з'явилася можливість моделювати не лише геометрію і поверхню потенційної енергії, а й динамічні та термодинамічні властивості нових, ще не синтезованих, молекул [13]. І, що найголовніше, тепер можна було здійснити тестування енергій взаємодії білків мішені з величезною кількістю молекул лігандів.

Відомо, що за винятком незначної групи лігандів, які є абсолютно ригідними, більшість біоактивних лігандів мають велику кількість конформаційних ізомерів. Величини торсіонних кутів різних конформацій ліганду визначаються валентними електронами атомів. Тому ще наприкінці 1970-х років було розроблено емпіричні та напівемпіричні методи [14] для розрахунку геометрії лігандів у вакуумі. Застосування цих методів залежить від двох основних припущень: (1) конформація ліганду в розчині відповідає його газозфазній конформації [15] і (2) біологічно активну конформацію ліганду, ймовірно, буде знайдено серед набору низькоенергетичних конформерів ізольованого ліганду [16]. У поєднанні з експериментальними даними про структуру ліганду (визначеними за допомогою ЯМР або рентгенівськими методами) ці розрахунки дозволяли встановити зв'язок структура — активність [5, 6] і моделювати фармакофори. Таке розуміння відкрило шлях для серії успішних досліджень з дизайну лікарських препаратів, оснований на структурі ліганду [7]. Однак обидва зазначених припущення на практиці виявилися недостатніми [17].

Далі події розвивалися за двома основними напрямками: поліпшення оцінювальної функції в процесі стикування [18, 19] та застосування різних алгоритмів урахування гнучкості лігандів і рецепторів [20]. У роботі [21] наведено результати фундаментальних досліджень з урахування ефектів сольватації-десольватації лігандів і рецепторів.

На початку 1990-х років з'явилася принципово нова ідея: замість віртуального або реального сканування величезних архівів уже наявних молекул з метою виявлення їх нових біоактивних властивостей можна з більшим успіхом конструювати зовсім нові молекули, що вступають у реакцію з біомолекулами-мішенями, спираючись на знання сайтів тих ферментів, на які орієнтовані фармпрепарати [22].

Комп'ютерний скринінг великої кількості хімічних молекул (до 106 об'єктів) був основною парадигмою впродовж 1990-х років. Проте через деякий час з'ясувалося, що нові лікарські препарати не відповідали очікуваній ефективності. Наприклад, часто спостерігалися відхилення до надто ліпофільних сполук, які неможливо оптимізувати [23]. Уникнути цього вдалося видаленням з віртуальних бібліотек на всіх стадіях скринінгу молекул, які не є лікарськими препаратами, на підставі їхньої розчинності. На різних етапах раціонального дизайну ліків для подолання деяких труднощів у створенні та застосуванні рівнянь QSAR використовували методи штучного інтелекту [24].

Види комп'ютерних технологій у дизайні ліків

Є два основні типи дизайну лікарських препаратів: непрямий, що ґрунтується на структурі ліганду, та прямий, оснований на структурі молекулярної мішені. Ліганд — це іон або молекула, зв'язана з певним центром, який є до неї комплементарним. Цей термін вживають у біологічній хімії та фармакології для агентів, що зв'язуються з акцепторами або утворюють комплексні сполуки, позначаючи частинки, які приєднані до комплексоутворювального центру одним чи кількома зв'язками [25].

Якщо структура біологічної мішені невідома, застосовують непрямий тип дизайну ліків, встановлюючи тип взаємодії біомолекул організму з будь-якими іншими відомими молекулами. Такі молекули і використовують для створення моделі фармакофора, що відображує мінімум необхідних структурних харак-

теристик, який має бути властивий молекулі для взаємодії із заданою біомішенню. Отже, модель фармакологічно активної молекули можна розробити, виходячи зі знань про хімічні зв'язки, комплементарні до нового лікарського препарату. Потім з'ясовують залежність біоактивності від розрахованих властивостей моделі. Ці QSAR-співвідношення можна використовувати для прогнозування фармакологічної активності взаємодії біомолекула — новий препарат. Реалізувати такий підхід можна за допомогою відносно простого програмного забезпечення за умови наявності доступу до комп'ютерних баз даних, у яких зібрано інформацію щодо взаємозв'язку хімічної структури сполук з їхніми біологічними властивостями.

Ефективність процесу конструювання нових лікарських препаратів можна значно підвищити, якщо враховувати не лише будову і властивості лігандів, а й інформацію про тривимірну структуру біологічної мішені, отриману такими методами, як рентгенівська кристалографія або ЯМР-спектроскопія. Це прямий тип розроблення ліків, що ґрунтується на структурі біомішені. Інформація про тривимірну структуру білків є на спеціальних сайтах у вільному доступі. Якщо немає експериментальних даних про структуру молекули-мішені, можна створити гомологічну модель, виходячи з експериментальної структури відповідних білків. Ідентифікація структури біологічної молекули-мішені необхідна для розроблення нових ліків з високою афінністю та селективністю. Для цього зазвичай використовують сучасні комп'ютерні програми, створені у тісній співпраці хіміків, програмістів та фармакологів [26].

Останнім часом у фармацевтичній промисловості спостерігається швидке зростання витрат на розроблення і маркетинг нових ліків. Слід зазначити, що успіх раціонального дизайну лікарських препаратів невід'ємно пов'язаний з досягненнями системної біології [27] і моделювання фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів [28]. Фармацевтичні компанії досягли значного прогресу в розробленні ліків на основі структури біомі-

шені на різних стадіях пошуку, таких як ідентифікація нових структур, підвищення їх афінності до біомішені та зменшення токсичності. Особливу увагу дослідники приділяють метаболізму ліків, який впливає на кліренс і вважається первинним джерелом токсичності. Після того як було розшифровано і описано основні структури цитохромів P450, стало можливим передбачення метаболізму лікарських засобів, і нині його ефективно впроваджують у методи раціонального розроблення ліків. Застосування методів комп'ютерного моделювання на основі молекулярної та квантової механіки (наприклад, докінг), молекулярної динаміки, розрахунків *ab initio* первинної хімічної реактивності сприяє розумінню метаболізму ліків та проблеми взаємодії препаратів [29].

Оптимальний фармацевтичний профіль, такий як період піврозпаду, контролюється переважно саме метаболізмом. Тому цей параметр має бути адаптованим до бажаної мети, що надзвичайно важливо у процесі розроблення нових і поліпшення вже наявних лікарських препаратів [30].

Останні декілька десятиліть в аналізі структура — активність широко застосовують теорію графів і топологічних індексів, що походять від молекулярного графа. Більшість топологічних індексів обчислюють для всієї молекули і використовують як дескриптори для пояснення властивостей чи активності хімічних сполук. Однак деякі субструктурні дескриптори у вигляді топологічних відстаней можуть бути також корисними в ідентифікації активності відповідних субструктур та прогнозуванні фармакологічної і токсикологічної дії біологічно активної сполуки в цілому. Іншим важливим аспектом дизайну ліків є розроблення нових сполук з оптимальною терапевтичною активністю, що також можна реалізувати за допомогою теорії графів [31].

Сьогодні, коли доступний великий обсяг експериментальної і теоретичної інформації про хімічні структури біологічних молекул, зростає кількість відомих макромолекулярних структур біологічних мішеней. Ця інформація у поєднанні з даними про величезну кількість

малих небілкових молекул (понад 7 мільйонів сполук), що є потенційними ліками, зумовлює потребу у використанні комп'ютерних технологій для ефективної ідентифікації і оптимізації пошуку нових препаратів. Віртуальний скринінг на основі тривимірної структури макромолекул-мішеней є важливим підходом до визначення хімічних об'єктів, які мають високу ймовірність зв'язування з мішенню, викликаючи таку біологічну відповідь, якої прагнуть досягти вчені [32].

Програмісти разом із хіміками, фармацевтами, фармакологами розробили численні спеціалізовані програми, спрямовані не лише на моделювання і пошук нових ліків, а й на моделювання білків та встановлення послідовностей генної структури. Широке застосування у фармації та біотехнології для створення нових ліків знайшли такі програми, як Insight II, Discovery Studio, Materials Studio, Accord, Prime, Jaguar, Glide, Macro Model, Auto dock and Argus lab [9].

Висновки

Раціональний пошук і розроблення нових лікарських препаратів — прогресивний напрям сучасної органічної хімії, фармацевтики та фармакології. Цей метод дозволяє значно зменшити кількість досліджень на тваринах, необхідних для відкриття нових ліків, та скоротити час пошуку. Крім того, він дає можливість прискорити впровадження ефективних препаратів для надання якісної медичної допомоги хворим, які з певних причин не можуть застосовувати наявні засоби. У статті наведено деякі дискусійні положення щодо сучасних напрямів у пошуку нових лікарських засобів для лікування різних захворювань, які потребують подальших усебічних досліджень за участю спеціалістів різних напрямів наукової діяльності. Для з'ясування зазначених проблем необхідно застосовувати міждисциплінарний підхід з позицій фізики, хімії, біології, фізіології, фармакології і токсикології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. — М.: Мир, 2001. — 532 с.
2. Лобанов В.В., Стрижак П.Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. — К.: Наук. думка, 2009. — 284 с.
3. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів — атенололу, метопрололу, пропранололу // Наук. вісн. Націон. медич. ун-ту ім. О.О. Богомольця. — 2006. — № 4. — С. 79–86.
4. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. — М.: Солон-пресс, 2005. — 325 с.
5. Чекман І.С. Квантова фармакологія. — К.: Наук. думка, 2012. — 181 с.
6. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» // Журн. НАМН України. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 636–649.
7. Ruiz J., Lopez M., Mila J. et al. QSAR and conformational analysis of the antiinflammatory agent amfenac and analogues // J. Comput. Aided Mol. Des. — 1993. — V. 7. — P. 183–198.
8. Atkins P.W., Friedman R.S. Molecular Quantum Mechanics. — Oxford, 1997. — 315 p.
9. Dineshkumar B., Vigneshkumar P., Bhuvaneshwaran S.P., Analava Mitra. Advanced drug designing softwares and their applications in medical research // Int. J. Pharmacy Pharm. Sci. — 2010. — V. 2, N 3. — P. 16–18.
10. Seddon G., Lounnas V., McGuire R. et al. Design for ever, from hype to hope // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2012. — V. 26. — P. 137–150.
11. Hol W.G.J. Protein crystallography and computer-graphics towards rational drug design // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1986. — V. 25. — P. 767–778.
12. Schaftenaar G., de Vlieg J. Quantum mechanical polar surface area // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2012. — V. 26, N 3. — P. 311–318.
13. Hansson T., Marelius J., Aqvist J. Ligand binding affinity prediction by linear interaction energy methods // J. Comput. Aided Mol. Des. — 1998. — V. 12. — P. 27–35.
14. Stewart J.J.P. Special issue — Mopac — a semiempirical molecular-orbital program // J. Comput. Aided Mol. Des. — 1990. — V. 4. — P. 1–45.

15. Allen F.H., Harris S.E., Taylor R. Comparison of conformer distributions in the crystalline state with conformational energies calculated by ab initio techniques // J. Comput. Aided Mol. Des. — 1996. — V. 10. — P. 247–254.
16. Bostrom J., Norrby P.O., Liljefors T. Conformational energy penalties of protein-bound ligands // J. Comput. Aided Mol. Des. — 1998. — V. 12. — P. 383–396.
17. Uversky V.N., Dunker A.K. Understanding protein non-folding // Biochim. Biophys. Acta — 2010. — V. 1804. — P. 1231–1264.
18. Morley S.D., Afshar M. Validation of an empirical RNA-ligand scoring function for fast flexible docking using Ribdock // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2004. — V. 18. — P. 445–451.
19. Dobeš P., Fanfrlik J., Rezáč J. et al. Transferable scoring function based on semiempirical quantum mechanical PM6-DH2 method: CDK2 with 15 structurally diverse inhibitors // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2011. — V. 25, N 3. — P. 223–235.
20. Jain A.N. Effects of protein conformation in docking: improved pose prediction through protein pocket adaptation // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2009. — V. 23. — P. 355–374.
21. Shoichet B.K., Leach A.R., Kuntz I.D. Ligand solvation in molecular docking // Protein Struct. Funct. Genet. — 1999. — V. 34. — P. 4–16.
22. Brown N., McKeay B., Fasteiger J. The de novo design of median molecules within a property range of interest // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2004. — V. 17. — P. 761–771.
23. Blum L.C., Raymond J.L. 970 million druglike small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13 // J. Am. Chem. Soc. — 2009. — V. 131. — P. 8732–8733.
24. Walters W.P., Murcko M.A. Prediction of 'drug-likeness' // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2002. — V. 54. — P. 255–271.
25. Cotton F.A., Wilkinson G., Murillo C.A. Advanced Inorganic Chemistry. — New York: Wiley, 1999. — 1355 p.
26. Preeth M., Shobana J., Asent Mary J. et al. Structure based drug designing of new acetyl cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // J. Biosci. Tech. — 2010. — V. 1, N 4. — P. 162–169.
27. Papp B., Notebaart R.A., Pál C. Systems-biology approaches for predicting genomic evolution // Nat. Rev. Genet. — 2011. — V. 12. — P. 591–602.
28. Breimer D.D. PK/PD modelling and beyond: impact on drug development // Pharm. Res. — 2008. — V. 25. — P. 2720–2722.
29. Sun H., Scott D.O. Structure-based drug metabolism predictions for drug design // Chem. Biol. Drug Des. — 2010. — V. 75, N 1. — P. 3–17.
30. Pratt W.B., Taylor P. Principles of drug action: the basis of pharmacology. — New York: Churchill Livingstone, 1990.
31. Raychaudhury C., Pal D. Use of vertex index in structure-activity analysis and design of molecules // Curr. Comput. Aided Drug Des. — 2012. — V. 8, N 2. — P. 128–134.
32. Villoutreix B.O., Renault N., Lagorce D. et al. Free resources to assist structure-based virtual ligand screening experiments // Curr. Protein Pept. Sci. — 2007. — V. 8, N 4. — P. 381–411.

Стаття надійшла 03.09.2013

И.С. Чекман¹, О.А. Казакова², А.О. Сирова³, Н.А. Горчакова¹, В.В. Пацко¹

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
бульв. Т. Шевченко, 13, Киев, 01601, Украина

² Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина

³ Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина, 4, Харьков, 61022, Украина

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ

В статье приведен обзор методов и путей поиска и конструирования новых лекарственных средств с использованием современных компьютерных технологий. Приведены примеры использования метода рационального дизайна лекарственных препаратов и основных компьютерных программ, используемых разработчиками. В коротком историческом экскурсе представлено становление рассматриваемой методики, начиная с первых упоминаний о ней.

Ключевые слова: рациональный дизайн лекарств, разработка новых лекарственных препаратов, биологические мишени, компьютерное моделирование лекарственных препаратов.

I.S. Chekman¹, O.O. Kazakova², A.O. Sirovaya³, N.O. Gorchakova¹, V.V. Patsko¹

¹ Bogomolets National Medical University
34 Peremohy Ave., Kyiv, 03151, Ukraine

² Chuiko Institute of Surface Chemistry of National
Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov St., Kyiv, 03164, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University
4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

PURPOSEFUL SEARCH AND CONSTRUCTING OF NEW MEDICATIONS (RATIONAL DRUG DESIGN)

This article is a review of methods and ways of searching and constructing of new medicines with using of modern computerized technologies. Types of methodic, which are divided by their key options, are also reviewed. Examples of using of rational drug design method and basic software programs, which are used by developers, are given. The short review of history of formation of the method is presented on this article as well.

Keywords: rational drug design, development of new medications, biological targets, computerized modeling of drugs.