

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 796.015.15

РАЦІОНАЛЬНА КОМП'ЮТЕРНА РОЗРОБКА ЛІКІВ –
ПРОГРЕСИВНИЙ НАПРЯМ СУЧАСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Пацко Вероніка,
pavetskonika@gmail.com

Пацко В.В., Чекман І.С., Горчакова Н.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: розробка нових лікарських препаратів, біологічні мішені, комп'ютерне моделювання лікарських препаратів.

Вступ. Світова наукова література описує багато досліджень в галузях хімії, фізикохімії, фармакології, біофізики тощо, які зосереджені на встановленні кількісного зв'язку між структурами молекул терапевтичних препаратів та їх фізико-хімічними та фармакологічними властивостями. Найчастіше цей зв'язок можна виразити певними математичними рівняннями, що демонструє залежність одних властивостей, наприклад макроскопічних, у вигляді набору числових значень, що демонструє структуру молекули лікарського засобу [2, 3].

В практичному виконанні, встановлення подібного роду зв'язків може викликати складнощі. Щоб отримати конкретне число, яке буде відображати кількісні якості молекули лікарського засобу, необхідно точно знати, які параметри потрібно вимірювати. У цій сфері фізіологічна і біохімічна фармакологія останніми роками досягла великих успіхів, завдяки впровадженню сучасних комп'ютерних технологій у дослідження і розробку фармако-терапевтичних препаратів. Це дало змогу відкрити числові параметри властивостей багатьох медикаментів.

Співвідношення “структура/активність” у дослідженнях молекул лікарських препаратів

Вираження структури молекули виявилось нелегким завданням для дослідників фармакологічної сфери. Значним успіхом було впровадження методу кількісної залежності “структура/активність” (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR). Сьогодні цей метод широко застосовується при дослідженнях у хімічній, фармакологічній, фармацевтичній, токсикологічній сферах. Спеціальні комп'ютерні програми (наприклад MOPAC, Gaussian, HyperChem, GAMESS) дозволяють з'ясувати структуру, що залежить від активності, яка дає змогу розрахувати фармакологічну активність, що буде отри-

мана від взаємодії молекули препарату із рецептором органа-мішені [12].

У цьому методі використовуються структурні молекулярні параметри лікарського препарату, так звані дескриптори, дані про які отримують завдяки квантово-хімічним прорахункам.

В останні десятиріччя було розроблено значну кількість методів, спрямованих на розробку нових ефективних лікарських засобів у більш короткі строки. Вони включають генетичні алгоритми, методи комбінаторної хімії, QSAR, комбінаторна хімія, віртуальний скринінг та десятки інших [16]. Квантово-хімічні параметри молекул, що досліджують можливо розраховувати за допомогою неемпіричних методів, наприклад метод Харті-Фока, що не потребує знань про емпіричні характеристики атомів і дозволяє проведення розрахунків, однак використання таких обчислень потребує набагато більше часу і дає менш точні результати [5, 6].

На сьогоднішній день широкого застосування знайшов цілеспрямований пошук і конструювання нових лікарських засобів, із застосуванням сучасних комп'ютерних технологій, відомий під умовною назвою “Дизайн ліків”. Раціональний дизайн ліків – це процес відкриття і знаходження нових медичних препаратів, заснований на знаннях про структуру молекули-мішені, з якою взаємодіє лікарський засіб. Найчастіше лікарський препарат являє собою органічну молекулу, яка активує чи інгібує функцію біомолекули, наприклад білка, результатом чого є фармако-терапевтичний ефект, корисний для пацієнта [6]. Отже, метою цілеспрямованого пошуку і конструювання лікарських препаратів є створення молекули майбутнього препарату, яка є комплементарною до біомолекул людського організму по

формі і функції, і буде утворювати комплекс із біологічними структурами організму. Дизайн ліків заснований на знаннях трьохвимірної структури біомолекулярних мішеней, тому він ще відомий як структурно-залежна розробка лікарських препаратів [4].

Завдяки активним дослідженням в цьому напрямку, уже відома структура майже 20000 білків, але шлях взаємодії синтетичних препаратів відкрито не більше ніж для 500. Саме тому, майбутнє фармакології полягає в тому, щоб відкрити та використовувати шляхи взаємодії з різними типами білків, ферментами, макромолекулами [18].

Історичних шлях "раціонального дизайну ліків"

Перший інтерес до комп'ютеризованої розробки ліків з'явився у статті В.Г.Хола, що була опублікована в 1986 році [8]. У ній автор застосував назву "раціональний дизайн ліків" для усіх методик, що засновані на вивченні молекулярної структури хімічної речовини. Напівемпіричний квантовий метод розрахунків дозволив врахувати хімічні аспекти електронних хвильових функцій, що пов'язані з невеликими органічними молекулами, а тому і змоделювати їх тривимірну структуру і вирахувати енергію їх конформацій [17].

На ранніх етапах використання комп'ютеризованої хімії, що являє собою віртуальний аналіз хімічних речовин та реакцій із використанням комп'ютерної техніки. Це відкрило перспективу встановлення енергії взаємодії між білками-мішенями і великою кількістю невеликих молекул-лігандів. За винятком дуже незначної групи лігандів, які є абсолютно ригідними, більшість біоактивних лігандів мають численні зворотні зв'язки, що робить їх гнучкими. Розроблення емпіричних молекулярних механізмів у 1970-х роках дала змогу для комп'ютерного сканування і впізнання геометрії лігандів у вакуумі.

У раних 1990-х роках з'явилася нова, абсолютно радикальна ідея: замість віртуального або реального сканування величезних архівів вже існуючих молекул, з метою виявлення їх нових біоактивних властивостей, можна з більшим успіхом конструювати повністю нові молекули, що вступають у реакцію з біомолекулами-мішенями, спираючись на знання рецепторів тих ферментів, на які орієнтовані фармпрепарати [1, 3].

На сьогоднішній день для науки є доступною велика кількість експериментальної і теоретичної інформації про хімічні структури біологічно-активних молекул, а також зростає кількість відкриттів фармакологічно активних молекулярних структур. У поєднанні з великою кількістю малих небілкових факторів, що потенціюють дію ліків, інформація про які зараз є легкодоступною (більше ніж 7 мільйонів файлів), висвітлює потребу в використанні комп'ютерних технологій для ефективної ідентифікації і оптимізації пошуку нових препаратів. Сканування лігандів за допомогою сучасних комп'ютерів та переведення їх у спеціальний електронний графічний формат, який заснований на 3D-структурах макромолекулярних мішеней добре закріпився як важливий підхід до ідентифікації хімічної сутності сполук, які мають високу схожість у зв'язках з молекулами-мішенями, що викликають таку біологічну відповідь, якої прагнуть досягти вчені [21].

Види комп'ютерних технологій, які використовують для дизайну ліків

Існує два основних типи, за якими здійснюється розробка лікарських препаратів. До них відносять заснований на знаннях про структуру лігандів та заснований на типі будови і властивостях молекул. Ліганд – це іон або молекула, яка пов'язана із певним центром, який є до неї комплементарним. Цей термін застосовується в біологічній хімії та фармакології для позначення агентів, які з'єднуються з акцепторами, або утворюють комплексні з'єднання, позначаючи там частки, які приєднані до центру одним чи декількома зв'язками [5].

Ліганд-заснований тип розробки ліків, або непрямий дизайн ліків, реалізується шляхом встановлення типу взаємодії біомолекул організму з будь-якими іншими відомими молекулами. Ця інша молекула може бути використана, щоб з'ясувати модель фармакофору, яка відобразить мінімум необхідних структурних характеристик, що має мати молекула для взаємодії із мішенню організму. Тобто, модель фармакологічно-активної молекули може бути розроблена, базуючись на знаннях хімічних зв'язків, які комплементарні до нового лікарського препарату.

Структурно-заснований дизайн ліків, або пряма розробка, реалізується через знання про 3D-структуру біологічної мішені, отримана такими методами як рентгеновська кристалографія або ЯМР-спектроскопія. Якщо експериментальна структура молекули-мішені є недоступною, то можливе створення гомологічної моделі, засновуючись на експериментальній структурі відповідних білків. Використання структури біологічної молекули-мішені, на яку ведуть розрахунки відносно нового фармацевтичного препарату, необхідне для побудови інтерактивного графічного зображення [14].

В останні десятиліття стали широко застосовуватися графічна теорія та топографічні індекси, що походять від молекулярного графу в аналізі структурної активності. Цей метод заснований на спрощені попередніх технік дослідження та багатьох поліваріантних аналізах отриманих даних. Більшість топографічних індексів обчислюються для цілої молекули та використовуються як дескриптори для пояснення активності хімічних зв'язків. Хоча, з'ясовано, що деякі субструктурні дескриптори у формі індексів вершини, що заснована на топологічній відстані, можуть бути корисними в субструктурах, що відносяться до ідентифікації активності і для передбачення фармакологічної і токсичної дії внаслідок утворення біоактивних зв'язків. Інший важливий аспект пошуку ліків, наприклад розробка нових засобів, що мають оптимальну терапевтичну активність, може бути реалізована за допомогою аналізу на відстані, тобто з будь якої лабораторії планети, що базується на знанні таких верхівкових індексів [15].

Програмами, у співпраці із хіміками і фармацевтами, розроблено велику кількість спеціальних програм, направлених не лише на моделювання і пошук нових ліків, а й для моделювання білків та послідовностей генної структури. Найширшого застосування серед відомих фармацевтичних компаній знайшли такі про-

грамми як: Insight II, Discovery Studio, Materials Studio, Accord, Prime, Jaguar [6].

Висновки

Рациональний пошук і розробка нових лікарських препаратів – дуже прогресивний напрям в сучасній органічній хімії, фармації та фармакології. Цей метод дозволяє значно зменшити кількість досліджень на тваринах, необхідних для відкриття нових ліків та скоротити час цього пошуку. Також він дає можливість значно прискорити впровадження ефективних препаратів для надання якісної медичної допомоги хворим, які з певних причин не можуть застосовувати уже існуючі засоби. У статті висвітлено деякі дискусійні положення щодо сучасних методів у пошуку нових фармакотерапевтичних препаратів, що потребують подальших досліджень з боку спеціалістів багатьох галузей наукової діяльності. Для вирішення цих питань необхідний міждисциплінарний підхід з боку хімії, фізики, фізіології, фармакології, біології та токсикології.

Рецензент: д.фарм.н., професор Сятиня М.Л.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belda I. ENPDA: an evolutionary structure-based de novo peptide design algorithms / I. Belda, S. Maduga, X. Llorca and all // *J Comput Aided Mol Des.* – 2005. – Vol.19. – P.585-601.
2. Blum L. C. 970 million druglike small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13 / L. C. Blum, J. L. Reymond // *J Am Chem Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P.8732-8733.
3. Brown N. The de novo design of median molecules within a property range of interest / N. Brown, B. McKeay, J. Fasteiger // *J Comput Aided Mol Des.* – 2004. – Vol.17. – P.761-771.
4. Cohen N. Claude Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design / Cohen N. Claude // Boston: Academic Press. – 1996. – P.10-15.
5. Cotton F. A. *Advanced Inorganic Chemistry* / F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo // New York (N.Y.): Wiley. – 1999. – 6thed. – P. 1355.
6. Dineshkumar B. *Advanced drug designing softwares and their applications in medical research* / B. Dineshkumar, P. Vigneshkumar, S. P. Bhuvaneshwaran, Mitra Analava // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2010. – Vol. 2, №3. – P.16-18.

7. Hansson T. Ligand binding affinity prediction by linear interaction energy methods / T. Hansson, J. Marelius, J. Aqvist // *J Comput Aided Mol Des.* – 1998. – Vol. 12. – P.27-35.

8. Hol W. G. J. Protein crystallography and computer-graphics towards rational drug design / W. G. J. Hol // *Angew Chem Int Ed Engl.* – 1986. – Vol. 25. – P.767-778.

9. Kelly M. D. A new method for estimating the importance of hydrogen-bonding groups in the binding site of a protein / M. D. Kelly, R. L. Mancera // *J Comput Aided Mol Des.* – 2003. – Vol. 17. – P.401-414

10. Kubinyi H. HTS technologies – IBC informa conference / H. Kubinyi // *IDrugs.* – 1992. – Vol.4. – P.168-173.

11. Morley S. D. Validation of an empirical RNA-ligand scoring function for fast flexible docking using Ribodock / S. D. Morley, M. Afshar // *J Comput Aided Mol Des.* – 2004. – Vol. 18. – P.445-451.

12. Osman F. G \ddot{u} nter Pharmacophore perception, development and use in drug design. – 2000.

13. Pratt W.B. *Principles of drug action: the basis of pharmacology* / W. B. Pratt, P. Taylor // Churchill Livingstone, New York, NY, USA. – 1990.

14. Preeth M. Structure based drug designing of new acetyl cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease / M. Preeth, J. Shobana, J. Asent Mary and all // *J Biosci Tech.* – 2010. – Vol. 1, №4. – P.162-169.

15. Raychaudhury C. Use of vertex index in structure-activity analysis and design of molecules / C. Raychaudhury, D. Pal // *Curr Comput Aided Drug Des.* – 2012. – Vol.8, №2. – P.128-134.

16. Ruiz J. QSAR and conformational analysis of the antiinflammatory agent amfenac and analogues / J. Ruiz, M. Lopez, J. Mila and all // *J Comput Aided Mol Des.* – 1993. – Vol. 7. – P.183-198.

17. Schaftenaar G. Molden: a pre- and post- processing program for molecular and electronic structures / G. Schaftenaar, J. H. Noordik // *J Comput Aided Mol Des.* – 2000. – Vol. 14. – P.123-134.

18. Seddon G. Design for ever, from hype to hope / G. Seddon, V. Lounnas, R. McGuire and all // *J Comput Aided Mol Des.* – 2012. – Vol. 26. – P.137-150

19. Sun.H. Structure-based drug metabolism predictions for drug design / H. Sun., D O. Scott // *Chem Biol Drug Des.* – 2010. – Vol.75, №1. – P. 3-17.

20. Van Gunsteren W. F. Thermodynamic cycle integration by computer simulation tool for obtaining free energy differences in molecular chemistry / W. F. Van Gunsteren, H. J. Berendsen // *J Comput Aided Mol Des.* – 1987. – Vol. 1. – P.171-176.

21. Villoutreix B. O. Free resources to assist structure-based virtual ligand screening experiments / B. O. Villoutreix, N. Renault, D. Lagorce and all // *Curr Protein Pept Sci.* – 2007. – Vol.8, №4. – P.381-411.

22. Wimmer E. Future in biomolecular computation / E. Wimmer // *J Comput Aided Mol Des.* – 1988. – Vol. 1. – P.283-290.

РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВ – ПРОГРЕССИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Пацко В.В., Чекман И.С., Горчакова Н.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В статье проведен обзор методов и путей поиска и конструирования новых лекарственных средств с использованием современных компьютерных технологий. Рассмотрены типы методик, которые разделены по своим ключевым принципам. Приведены примеры использования метода рационального дизайна лекарственных препаратов и основных электронных программ, которые используются разработчиками. Также в статье представлен краткий обзор истории становления рассмотренной методики, начиная с первых упоминаний о ней.

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

RATIONAL COMPUTER DESIGN OF DRUGS – PROGRESSIVE DIRECTION IN MODERN PHARMACY

V. Patsko, I. Chekman, N. Gorchakova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: This article is a review of methods, 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 methods and basic software programs, which are used by developers, are given. The short review of history of statement of the method is presented on this article as well.

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