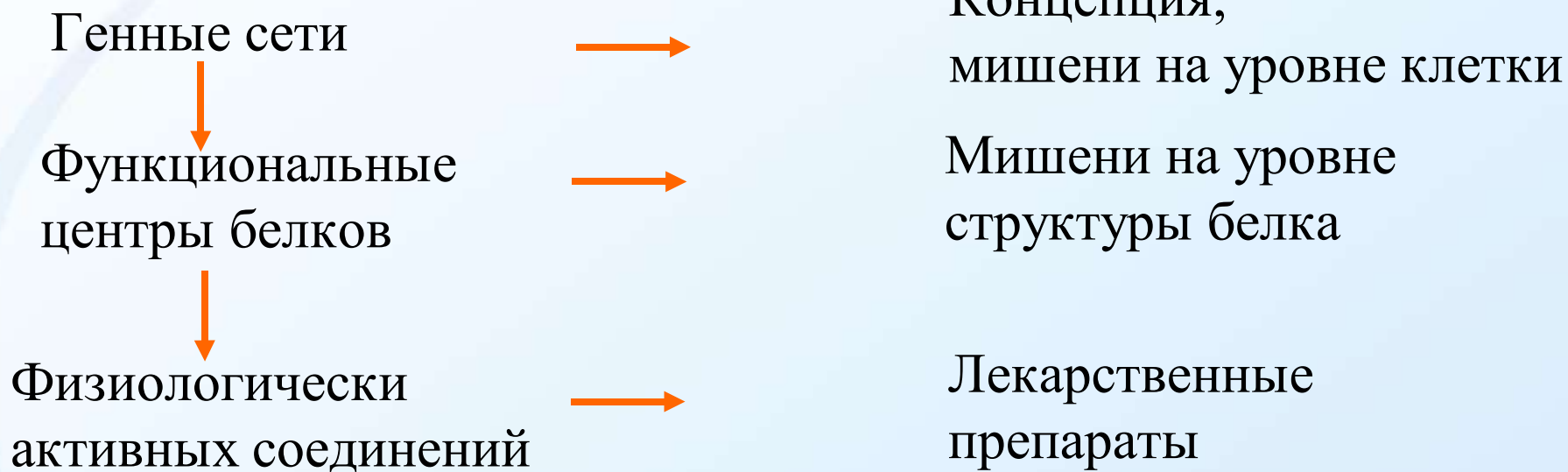




# ***Введение в проблему конструирования лекарственных препаратов.***

***Методологические основы молекулярного дизайна  
биологически активных веществ.***

***В.А. Иванисенко***



Предметом настоящей лекции будет характеристика системы научных понятий, используемых в медицинской химии.



## **Основные стадии процесса конструирования лекарственных препаратов**

1. Поиск и конструирование соединений-лидеров (lead-compounds)
2. Оптимизация соединения-лидера
3. Разработка лекарственного препарата



**Стадия I конструирования лекарственных  
препаратов.**

**Поиск и конструирование соединений-  
лидеров  
(lead-compounds).**

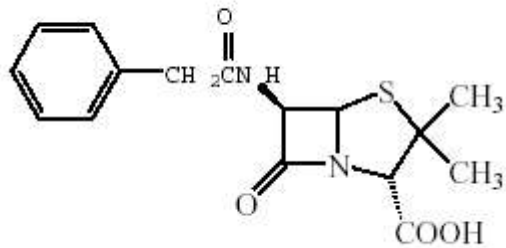


## **Первая стадия конструирования лекарственных препаратов - идентификация и синтез новых физиологически активных веществ, так называемых «соединений-лидеров»**

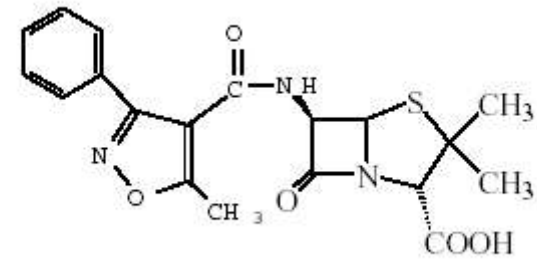
Соединение-лидер – это структурный прототип будущего лекарства, т.е. соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого будет создаваться лекарство



## Соединение-лидер может быть найдено случайно



**Пенициллин G**



**Оксациллин (аналог пеницилина)**



## Систематический скрининг

1. исследование в одном биологическом тесте достаточно большого количества соединений;
2. изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах

«Попадание в цель» (*hit-compound*) – нахождение соединения, проявляющего физиологическую активность.

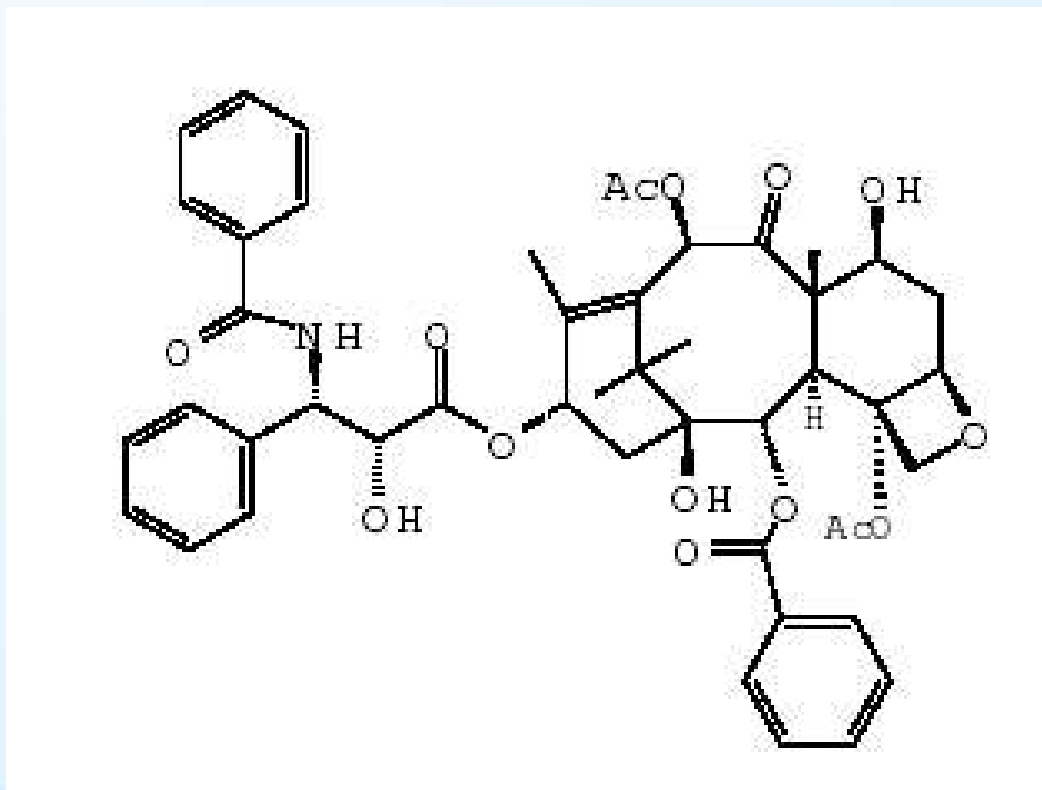


**Источниками молекул для тестирования на биологические свойства могут быть как продукты химического синтеза, так и природные соединения, имеющие молекулы с очень необычной и сложной структурой.**





**Примером соединения-лидера, найденного с помощью систематического скрининга природных соединений, является *таксол* – эффективное противораковое средство**





## **Стратегии направленного поиска соединения-лидера**

Тотальный (through put) скрининг;

Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства;

Рациональное конструирование соединения-лидера.



## Тотальный (through put) скрининг

С развитием компьютерной и робототехники был разработан так называемый *тотальный* или *сплошной скрининг*, который представляет собой одновременный автоматизированный и миниатюризованный анализ *in vitro* нескольких сотен и даже тысяч соединений в нескольких десятках биологических тестах.



## **Тотальный (through put) скрининг**

Метод сплошного скрининга, как правило, используется для тестов с замещением лигандов, меченных радиоактивными атомами, и ингибированием ферментов.



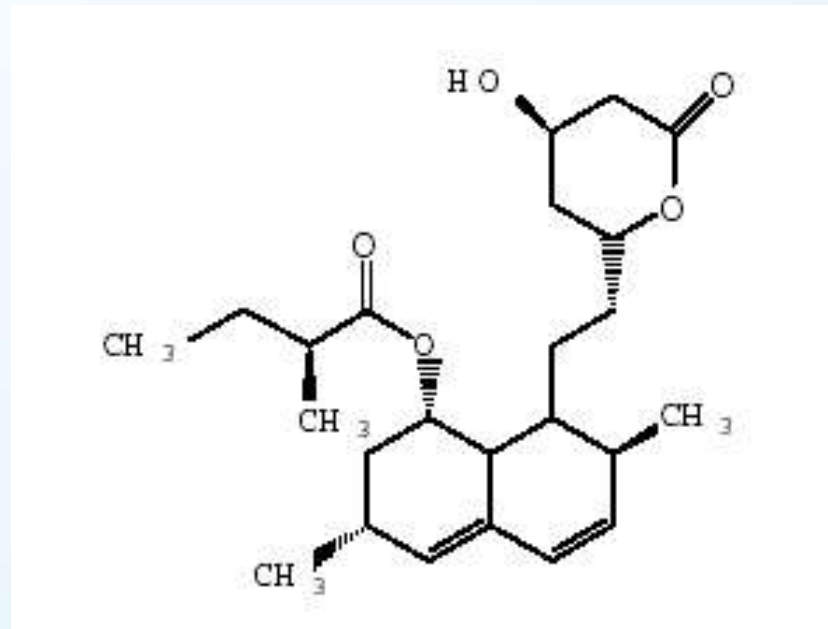
## **Тотальный (through put) скрининг Комбинаторные библиотеки**

Смесь большого числа соединений, полученных однотипным методом с использованием серий аналогичных реагентов и имеющих регулируемый состав.

Эта смесь подвергается тотальному скринингу, после чего проводится идентификация тех структур смеси, которые проявляют биологическую активность.



## Тотальный (through put) скрининг



Среди успехов метода сплошного скрининга можно отметить получение *ловастатина*, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови.



## **Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства**

Создание нового лидера за счет усиления целевых свойств с одновременным ослаблением остальных медико-биологических свойств.



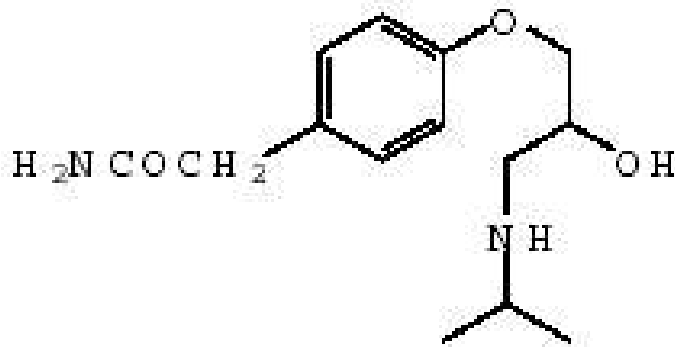
## **Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства**

Часто целевые свойства для нового лидера это свойства старого лекарства, вызывающие его побочные эффекты.

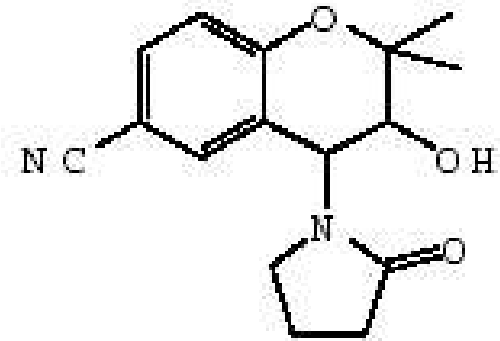




## Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства



Атенолол



Кромакалим

Например, в 80-х годах было показано, что антиадренергические препараты ( $\beta$ -адреноблокаторы), например *атенолол*, обладают также гипотензивным эффектом. Поэтому похожая структура была использована в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивных препаратов, которые, однако, не обладали бы  $\beta$ -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалима* – первого соединения, действующего исключительно на активацию калиевых каналов.



## Рациональное конструирование соединения-лидера

Реальная возможность разумного конструирования соединения-лидера появилась к началу 70-х годов благодаря достижениям биоорганической химии и молекулярной биологии.

Особенную роль в этом сыграло расшифровка пространственных структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа.



## **Рациональное конструирование соединения-лидера**

Целенаправленное конструирование применяется в том случае, когда известны структуры рецептора и/или лиганда.

Оно основывается на молекулярном моделировании, докинге или создании пептидомиметиков.



## Рациональное конструирование соединения-лидера

В результате молекулярного моделирования могут быть созданы новые химические соединения, обладающие сродством к рецептору.

В результате докинга производится выбор соединений, обладающих сродством из числа известных соединений или их фрагментов.



## **Рациональное конструирование соединения-лидера**

Сродство лиганда к рецептору оценивается как по геометрическим критериям комплементарности лиганда к полости рецептора, так и по физико-химическим критериям (образование водородных связей, солевых мостиков, гидрофобные взаимодействия и т.д.).



## **Рациональное конструирование соединения-лидера**

Пептидомиметики молекулярные соединения не пептидной природы, имитирующие функцию пептидов.

Пептидомиметики часто используются в качестве ингибиторов ферментов или рецепторов, субстратом которых являются пептидные молекулы.



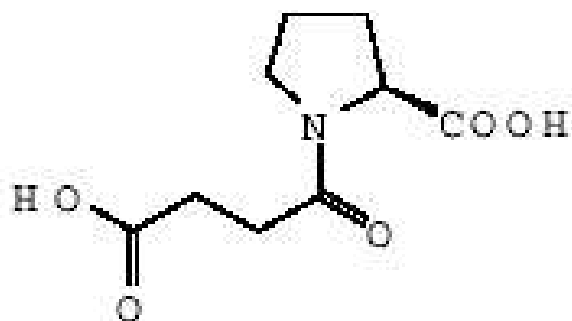
## Рациональное конструирование соединения-лидера

Классическим примером рационального конструирования является использование *N*-сукцинил-*L*-пролина в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивного препарата на основании знания механизма ферментативной реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

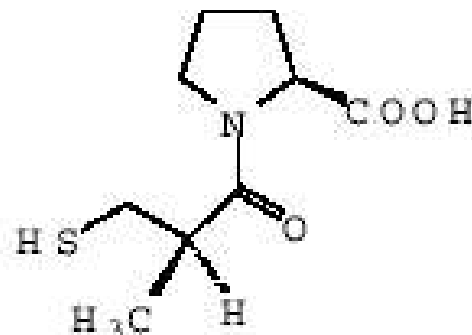
Ангиотензин II повышает кровяное давление путем сужения сосудов, поэтому ставилась задача ингибирования его образования.



## Рациональное конструирование соединения-лидера



*N*-сукцинил-*L*-пролин



Каптоприл

*Каптоприл* – искусственный ингибитор конвертирующего фермента – был синтезирован на основе *N*-сукцинил-*L*-пролина в 1975 г., считается одним из первых «спроектированных» лекарственных препаратов.





**Стадия II конструирования лекарственных  
препаратов.  
Оптимизация соединения-лидера.**



Задача второй стадии конструирования лекарственных препаратов состоит в создании синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью:

- **повышения его активности;**
- **уменьшения токсичности;**
- **улучшения селективности действия.**



**Задача решается путем изменения структуры молекулы лидера, приводящие к усилению сродства к молекуле мишени, например, лиганда к рецептору.**



## Основные методы оптимизации соединения-лидера

QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship или «количественное соотношение структура – активность»)

COMFA (Comparative Molecular Field Analysis или сравнительный анализ молекулярных полей)

Компьютерное моделирование (молекулярная механика и молекулярная динамика)



## **Основные методы оптимизации соединения-лидера**

QSAR решает задачу идентификации и получения количественного выражения для статистической связи структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств физиологически активных веществ с величиной их биологической активности.



## **Основные методы оптимизации соединения-лидера**

Структурные параметры и физико-химические свойства соединений, используемые в анализе называются дескрипторами.



## Основные методы оптимизации соединения-лидера

В качестве математического аппарата в QSAR используется множественный регрессионный анализ.

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + \dots + a_iX_i$$



## Основные методы оптимизации соединения-лидера

- Синтезируются множество аналогов соединения-лидера и оцениваются их активности  $Y$ .
- Затем для каждого соединения рассчитываются набор дескрипторов  $X_i$ .
- Эти данные служат для построения регрессионной модели, связывающей дескрипторы с активностью.
- На основании анализа модели возможно предсказание значений для дескрипторов, при которых молекула будет обладать наибольшей активностью.





## Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR

- **липофильность** (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолеть клеточные мембраны;
- **электронные эффекты**, влияющие на ионизацию или полярность соединения;
- **стерические особенности структуры**, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора;
- **фрагментные дескрипторы**, оценивающие вклад различных частей молекулы в общее свойство.



## Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR

Фрагментные дескрипторы могут позволить сформулировать гипотезу о *фармакофорной группе*.

*фармакофорная группа* – это функциональная группа атомов, определяющая проявление определенной физиологической активности данного вещества.



## Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

В 1979 г. Крамер и Милне сделали первую попытку сравнения молекулярных полей на трехмерной сетке.

В 1986 г. Сванте Волд предложил использовать метод частичных наименьших квадратов (МНК) для нахождения взаимосвязи амплитуды поля с биологической активностью.

В 1988 г. Вышла ключевая публикация в JACS и примерно с этого времени метод получил название СОМФА.



## Сравнительный анализ молекулярных полей COMFA

COMFA количественно описывает взаимосвязь структуры и активности в трехмерном пространстве для группы молекул.

Как и в QSAR молекулы должны взаимодействовать с одним типом рецептора по общему механизму.

Молекулы позиционируются в пространстве при совмещении фармакофоров.



## Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

Вокруг молекул формируется куб, внутри которого задается сетка.

Расчет амплитуды полей производится с использованием пробных атомов, которые размещаются в узлах сетки.

Используются следующие пробные атомы:

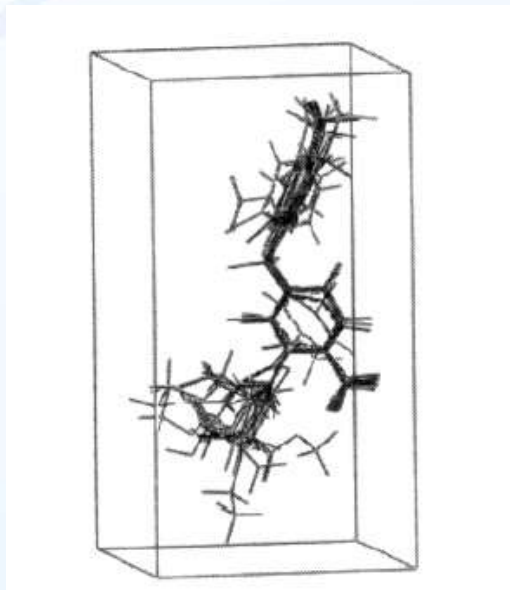
**атом углерода,**

**положительно или отрицательно заряженный атом,**

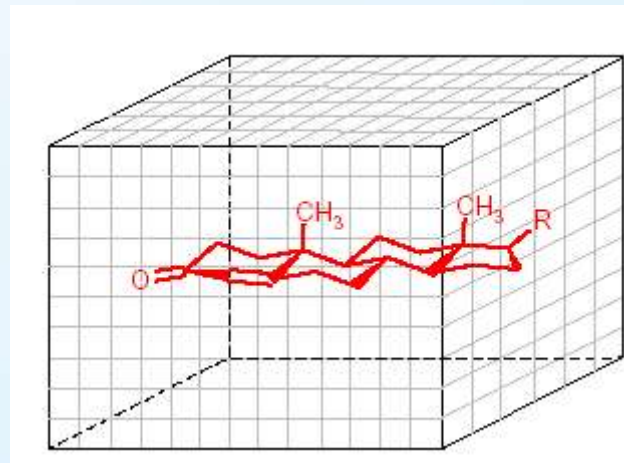
**донор или акцептор водородной связи,**

**липофильная проба.**

## Сравнительный анализ молекулярных полей CoMFA



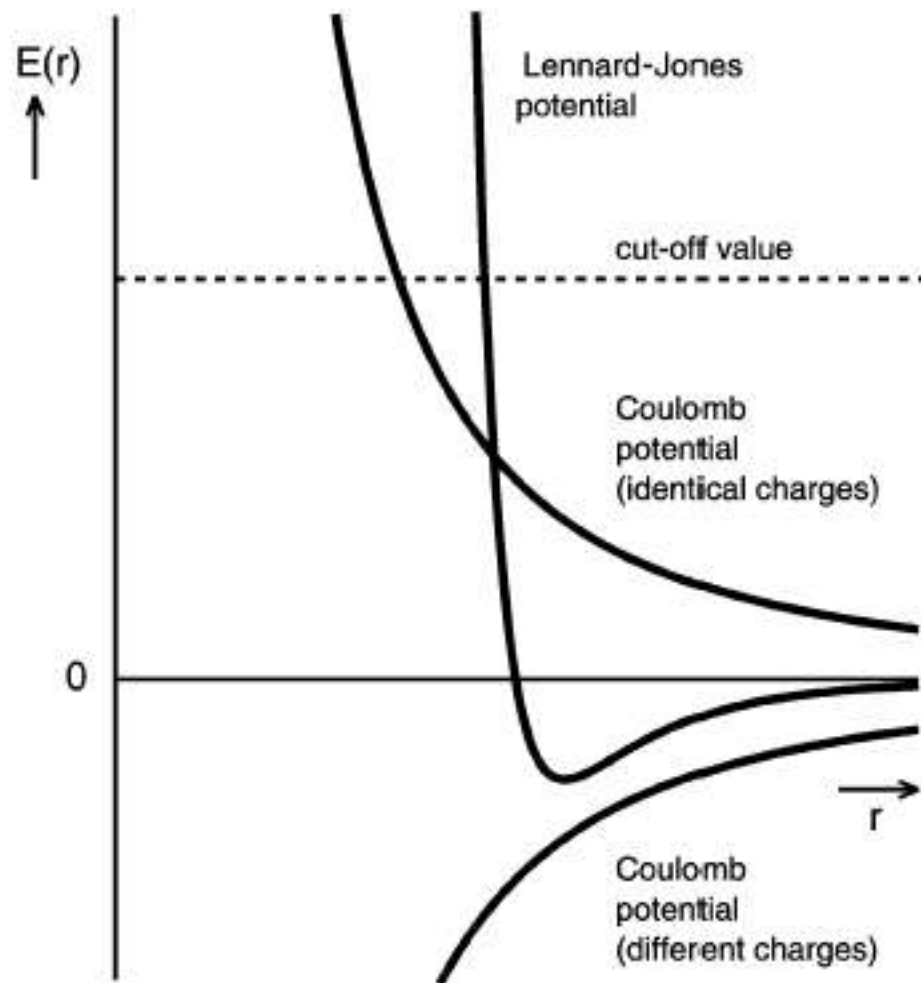
CoMFA Суперпозиция 24 Diphenyl Ether Herbicidal Inhibitors of Protoporphyrinogen Oxidase. (G.L. Durst, (1998) Quant. Struct.-Act. Relat., 17)



A steroid molecule in a box with a regular grid.  
(<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)



# Сравнительный анализ молекулярных полей CoMFA



Electrostatic and steric fields in CoMFA studies are calculated from Coulomb and Lennard-Jones potentials.

(<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)



## Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

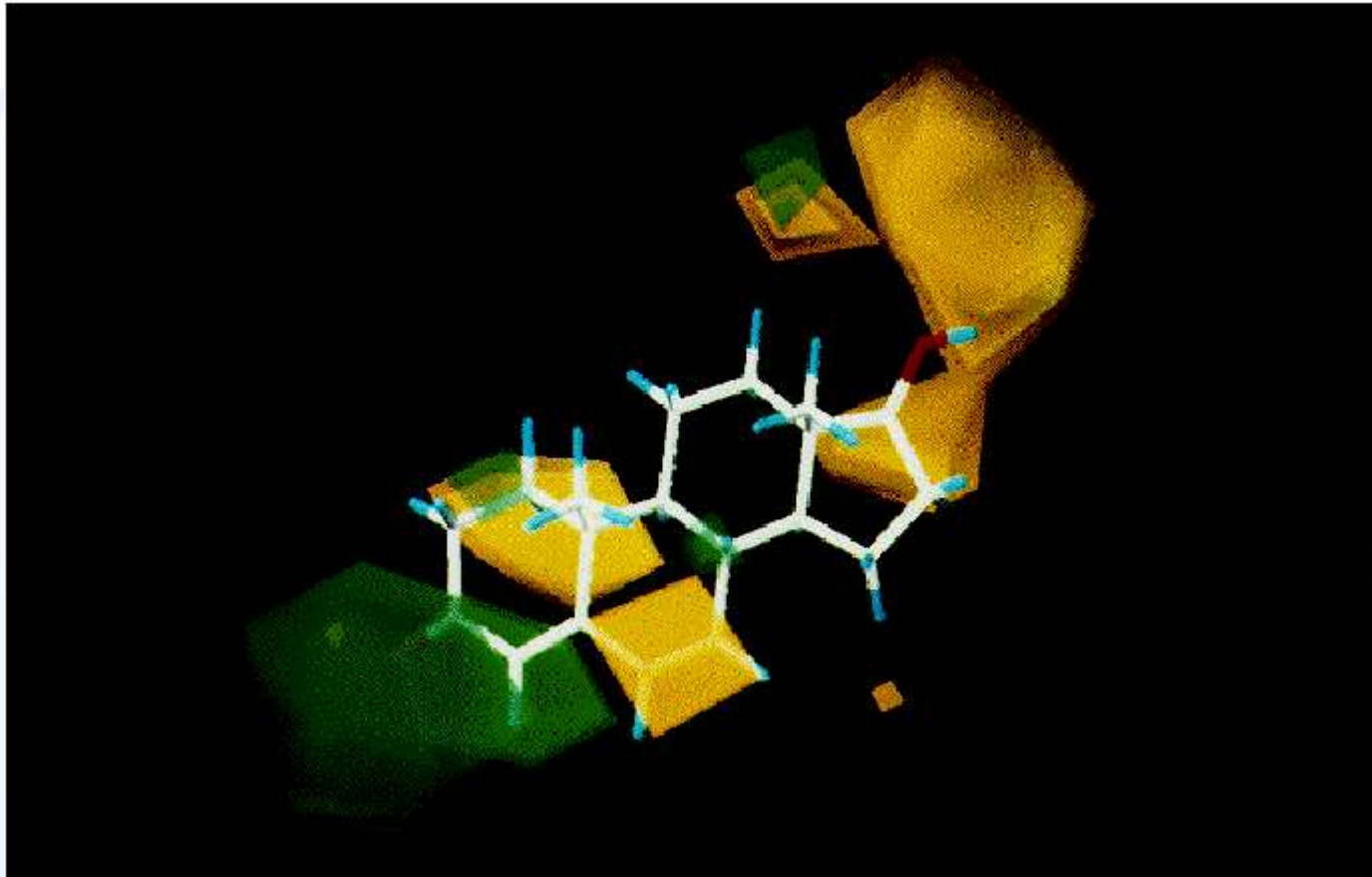
Результатом анализа является уравнение регрессии с тысячами коэффициентов, связывающее величину активности со значениями амплитуды для полей, рассчитанных с использованием пробных атомов.

Часто результат представлен в виде набора контурных карт, показывающие благоприятные и неблагоприятные стерические зоны вокруг молекулы.





# Сравнительный анализ молекулярных полей CoMFA



3D contour maps around testosterone as the result of a CoMFA analysis of the testosterone binding globulin (TBG) affinities of different steroids. Regions where electronegative substitution enhances (green) or reduces (yellow) the binding affinity. (<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)



**Стадия III конструирования лекарственных  
препаратов.  
Разработка лекарственного соединения.**



## **Разработка лекарственного соединения.**

Задачи улучшения фармацевтических и фармакокинетических свойств соединения-лидера:

- **повышение растворимости в воде;**
- **повышение химической стабильности;**
- **продолгованность действия;**
- **и др.**



## Разработка лекарственного соединения.

### Подходы:

- *Создание биоизостерических соединений*
- *Создание пролекарств (pro-drug)*
- *Создание «мягких лекарств» (soft drugs)*
- *Создание «двойных лекарств» (twin drugs)*



## **Биоизостерические соединения**

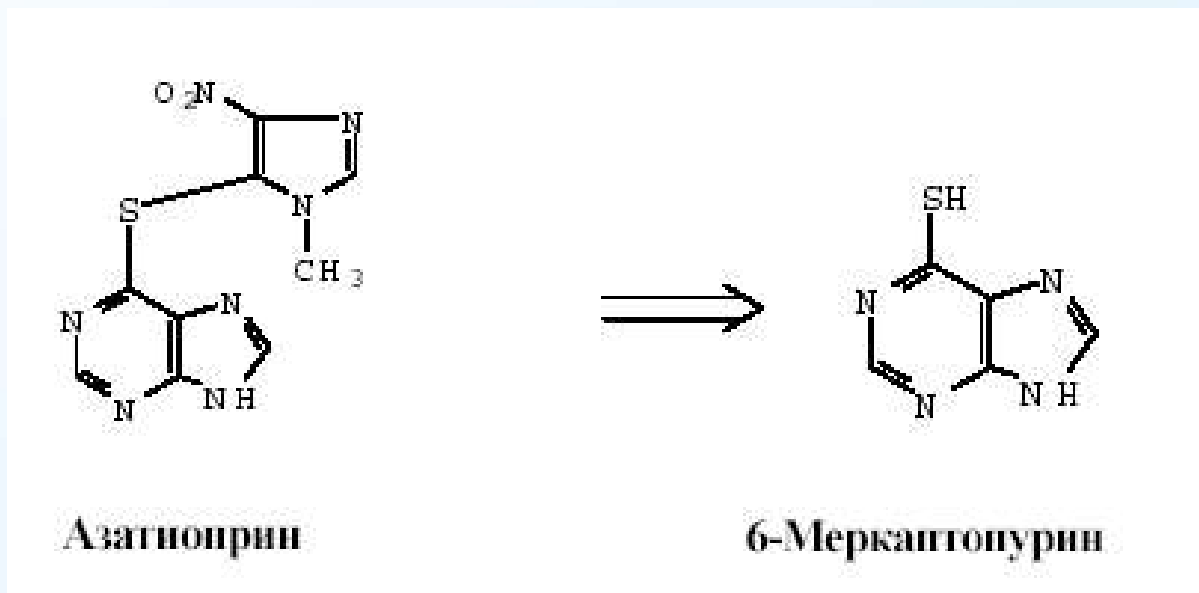
**Биоизостер – химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, не сильно изменив при этом трехмерную молекулярную структуру и тем самым физиологическую активность**



## **Пролекарства**

**Пролекарства – соединения, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем без участия белкового катализатора.**

## Пролекарства



*Азатиоприн* является пролекарством *6-меркаптопурина*, обладающего цитостатическими и иммунодепрессивными свойствами. В организме азатиоприн медленно превращается в *6-меркаптопурин*, что приводит к пролонгированию действия последнего.



## **«Мягкие лекарства»**

**«Мягкие лекарства» - физиологически активные соединения, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте. Распределение в других местах приводит к их быстрой деструкции или инактивации.**

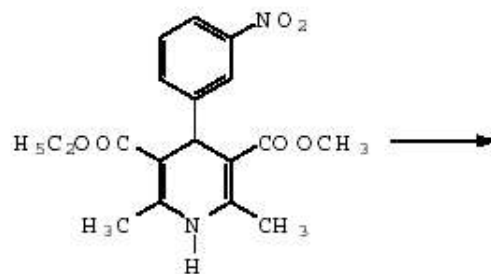
**Пример, лекарства против глаукомы.**



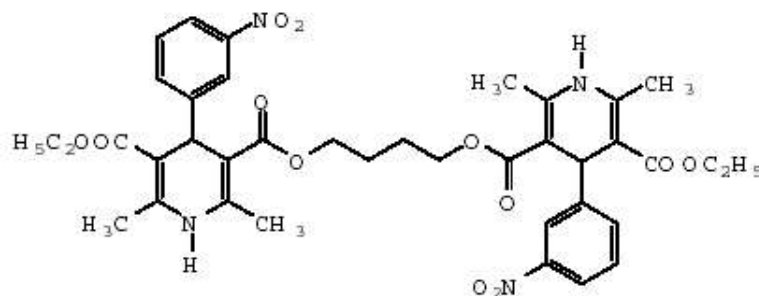


## **«Двойные лекарства»**

**«Двойные лекарства» - физиологически активные соединения, содержащие две фармакофорные группы объединенные ковалентно в одну молекулу. Это препятствует образованию молекул соли при комбинации двух лекарств.**



Нитрендипин



BDHP

Примером идентичного двойного лекарства, представляющего собой комбинацию двух одинаковых составляющих может быть симметричная молекула BDHP. Активность BDHP приблизительно в десять раз выше, чем активность составляющих ее молекул нитрендипина (антагониста кальциевых каналов).



## **«Двойные лекарства»**

**Двойные лекарства могут быть и неидентичными (имеющими в качестве составляющих различные структуры). В частности, возможно конструирование сложных «бинарных» структур, содержащих в своем составе несколько функционально значимых частей молекулы.**