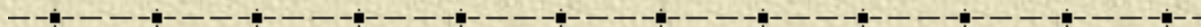


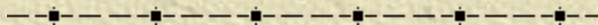


МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

(DRUG DESIGN)



Ольга Николаевна
Зефирова



ПРЕДМЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Медицинская ХИМИЯ (*medicinal chemistry, drug design*)

– **специфический раздел органической химии,**
предметом которого является

- 1) поиск и создание лекарственных веществ,
- 2) выявление взаимосвязи между строением химических соединений и их биологической активностью,
- 3) решение обратной задачи: конструирование молекулярных структур, обладающих заданной активностью.

Из «Химической энциклопедии»

В работах по медицинской химии обычно исходят из того, что лекарство имеет:

- а) определенную структуру;**
- б) конкретную молекулу-мишень (или несколько таких молекул) в организме**



Мишень: хемокиновый рецептор, тип 5 (CCR5)

Медицинская химия – специфический раздел **органической химии**



Болезнь



Клеточная
мишень



СТРУКТУРА?



Структура лекарства во многом определяется
строением его мишени

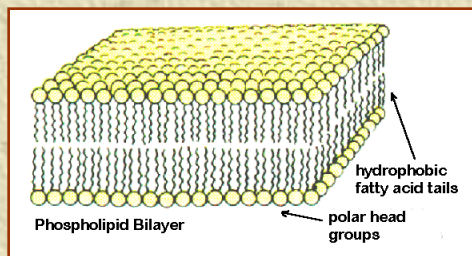
Молекулярные мишени действия лекарственных веществ



Мишень (target) – молекула, с которой физиологически активное вещество (лекарство) взаимодействует (связывается) в организме и, как правило, временно изменяет ее функцию.

Маалокс (не имеет клеточной мишени)

Основные молекулярные мишени лекарств



Липиды



**Нуклеиновые
кислоты**

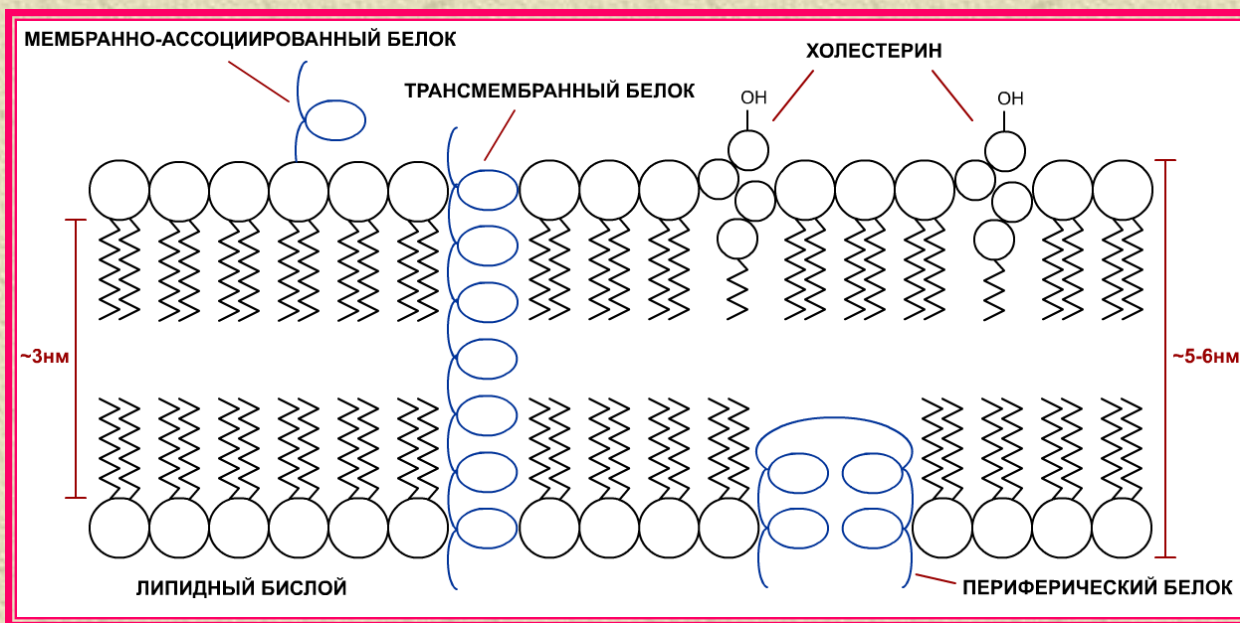
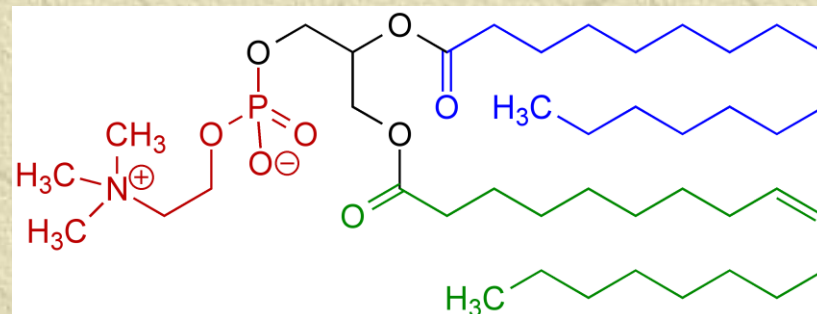


**Белки
(гликопротеины)**

Молекулярные мишени действия лекарственных веществ

Липиды

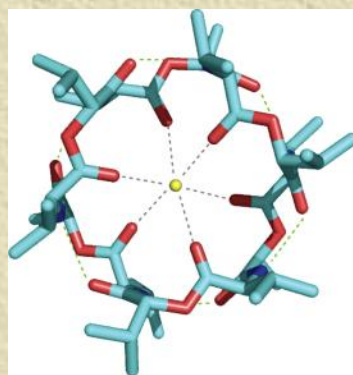
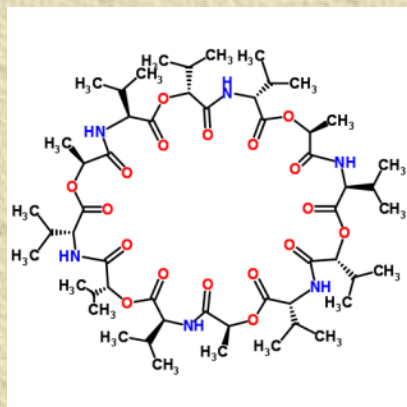
Структура фосфолипида
(фосфатидилхолина)



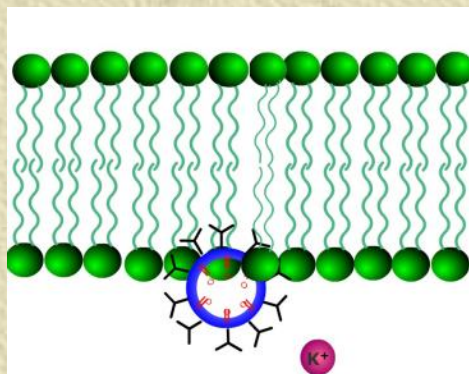
**Особенность
мембранных
структур
клетки –
двойной слой
липидов с
неполярной
внутренней
областью**

Взаимосвязь структуры лекарства со строением его мишени

Валиномицин



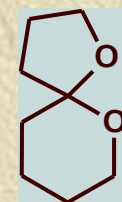
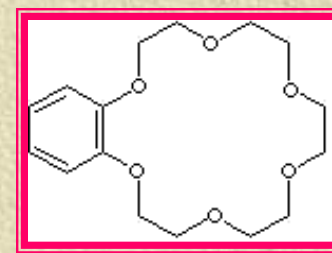
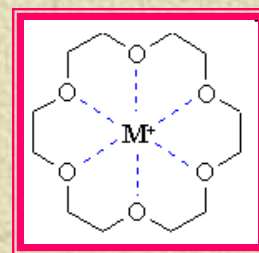
Неконтролируемый перенос ионов через мембрану



Ионофоры

Структурные особенности:

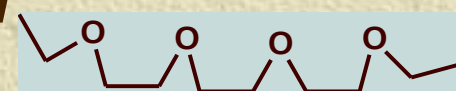
1. Наличие нескольких групп, способных к координации ионов (=O, -O-, =S, -NH- и др.)



2. Наличие гидрофобных групп, обеспечивающих транспорт через мембрану

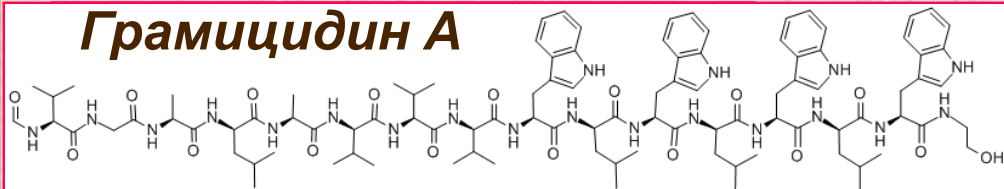
3. Достаточная «гибкость» структуры

4. Цикличность структуры не обязательна

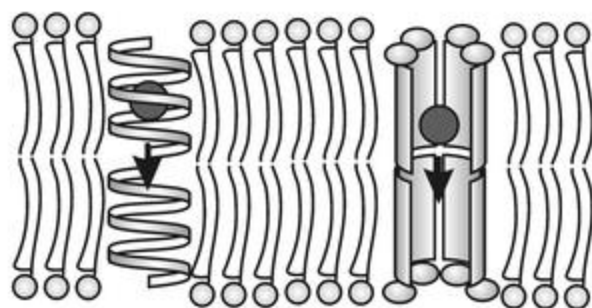


Взаимосвязь структуры лекарства со строением его мишени

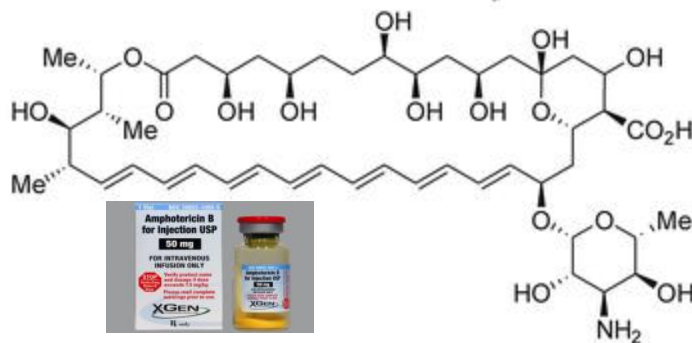
Грамицидин А



Каналообразующие соединения



aggregation
in membrane

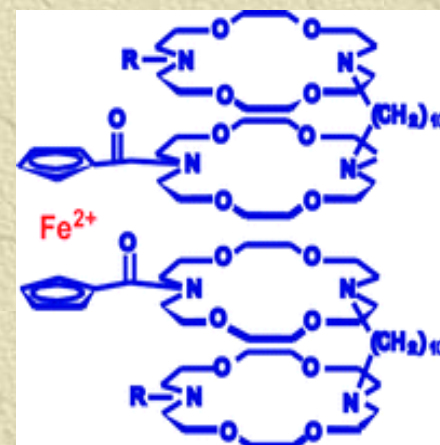


Амфотерицин В

Структурные особенности:

1. Баланс гидрофобных и гидрофильных групп

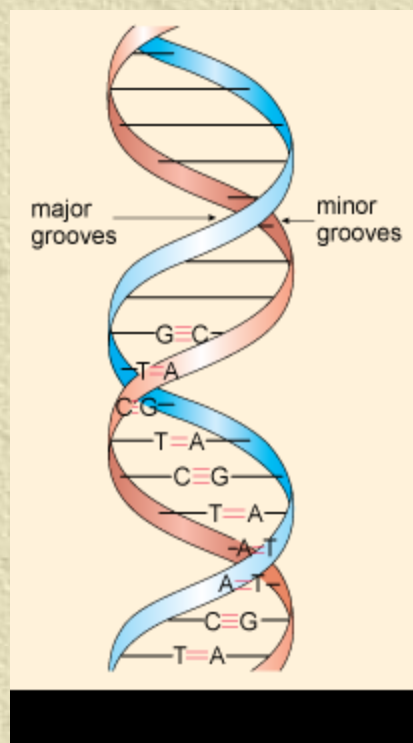
2. Способность к образованию канала (определенная «жесткость», «стопочная» структура)



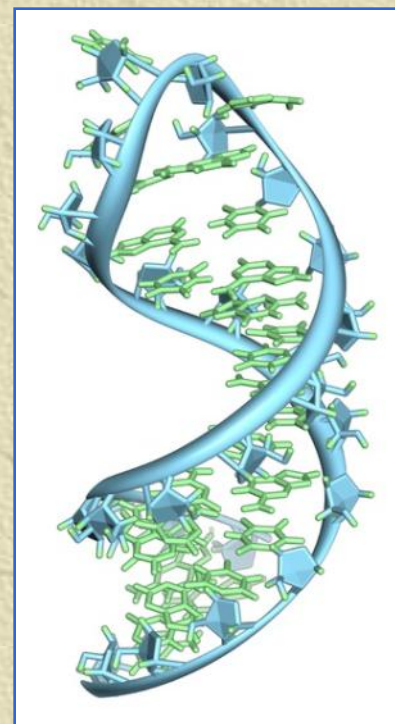
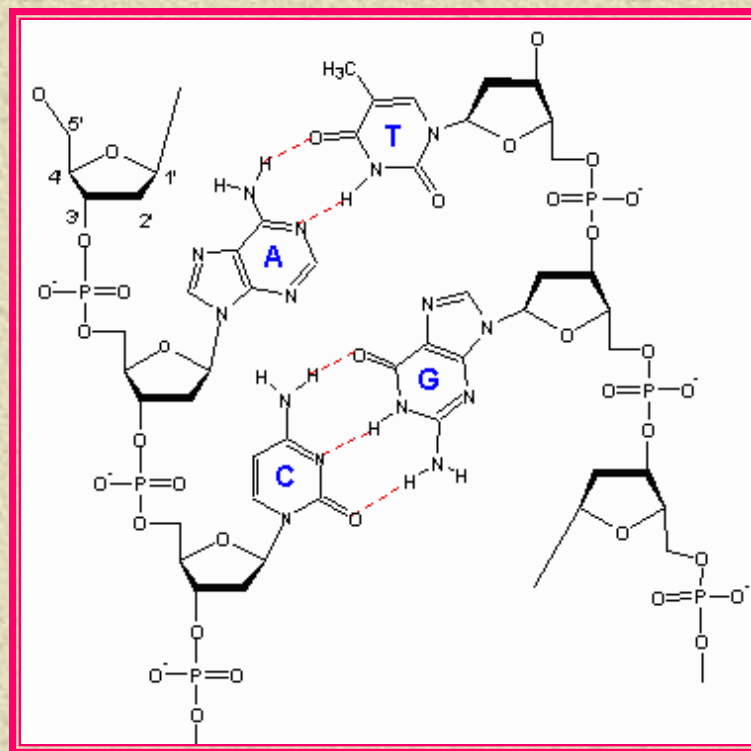
Молекулярные мишени действия лекарственных веществ

Нуклеиновые кислоты

Строение нуклеиновых кислот



ДНК



РНК

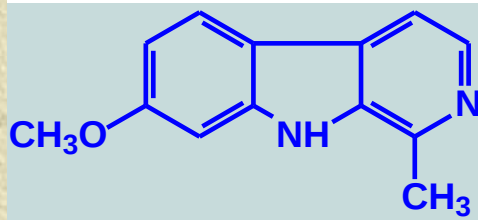
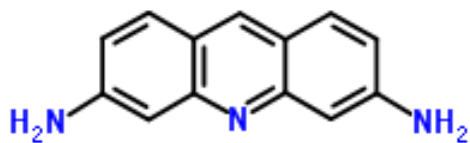
Взаимосвязь структуры лекарства со строением его мишени

Интеркаляторы в ДНК

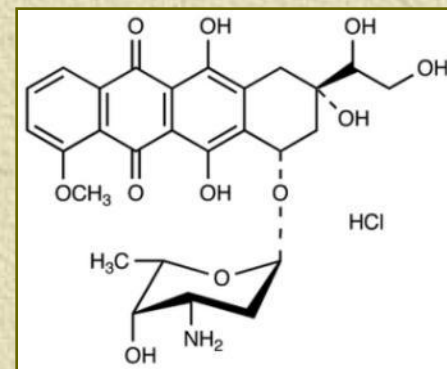
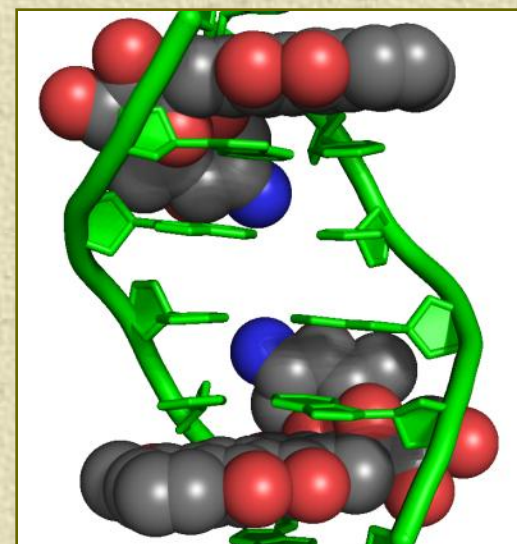
Структурные особенности:

1. Наличие плоского фрагмента (обычно три ароматических или гетероароматических кольца)

Профлавин



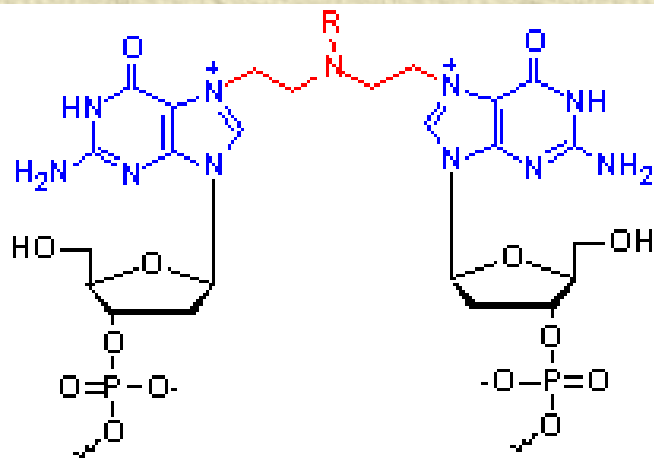
2. Наличие группировок, обеспечивающих связывание с сахаро-фосфатным остовом молекулы ДНК



Доксорубицин

Взаимосвязь структуры лекарства со строением его мишени

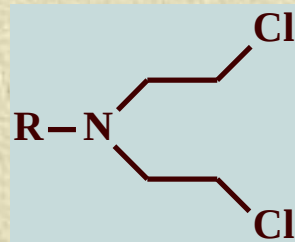
ДНК-алкилирующие соединения



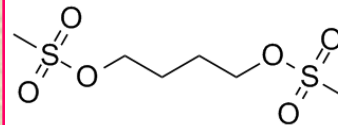
«Сшивка» спиралей ДНК

Структурные особенности:

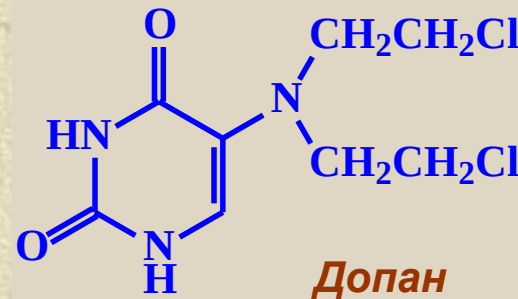
1. Наличие алкилирующих группировок



Бисульфан



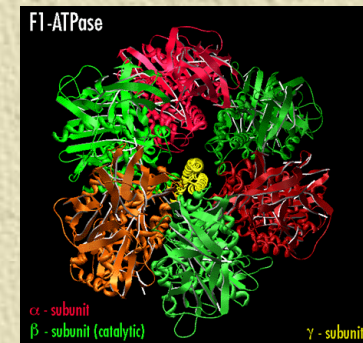
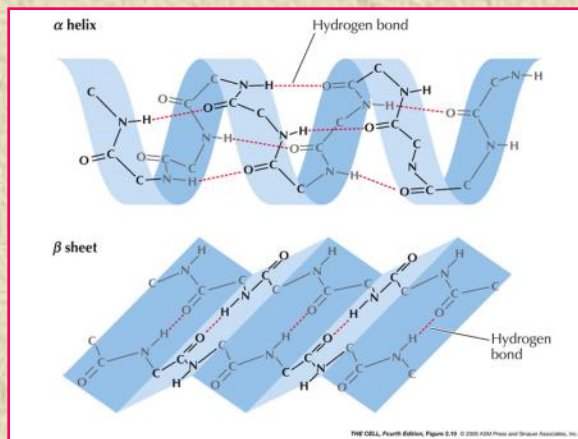
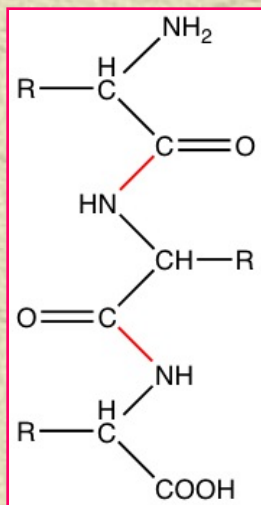
2. Наличие фрагментов, придающих «сродство» к данной молекулярной мишени



Допан

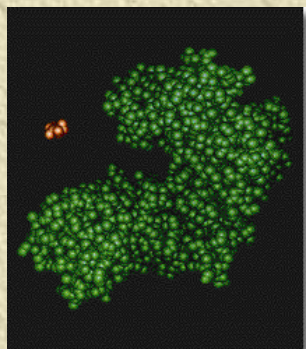
Молекулярные мишени действия лекарственных веществ

Белки



Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры белка

1. Ферменты (белковые макромолекулы, функционирующие как биокатализаторы)



В активном центре фермента происходит связывание субстрата, а затем – его химическая модификация. Лекарственные вещества, действующие на ферменты, обычно (но не всегда) являются их ингибиторами, то есть блокаторами ферментативной активности.

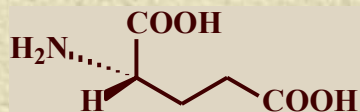
Молекулярные мишени действия лекарственных веществ



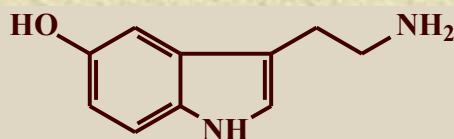
Нейроны

2. Рецепторные белки

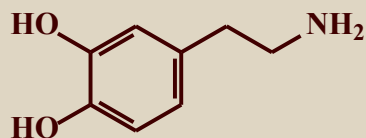
Рецептор – это молекула или макромолекула, расположенная внутри или снаружи клетки, и специфически узнающая и связывающая соединение, которое действует как молекулярный передатчик сигнала (эндогенные нейромедиаторы и гормоны (и некоторые другие вещества), эту же функцию могут выполнять и лекарства).



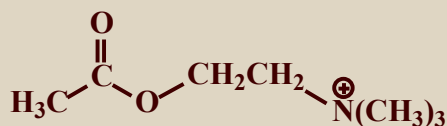
L-глутаминовая кислота



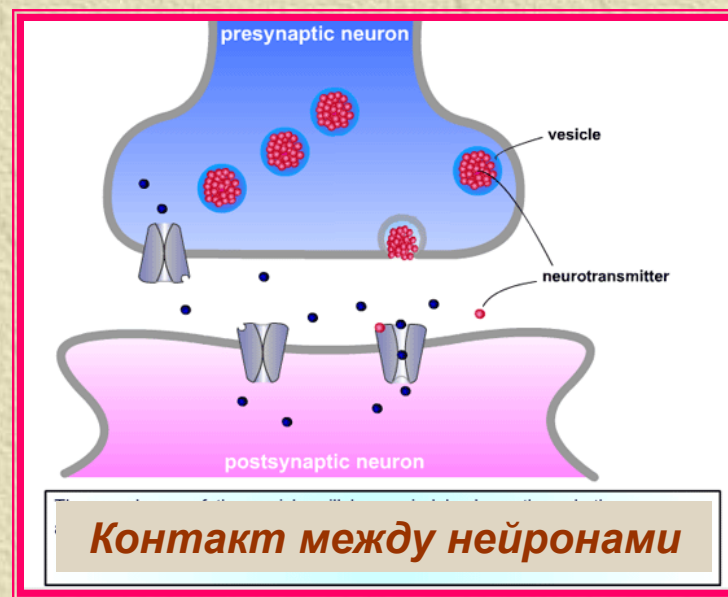
серотонин



дофамин



ацетилхолин



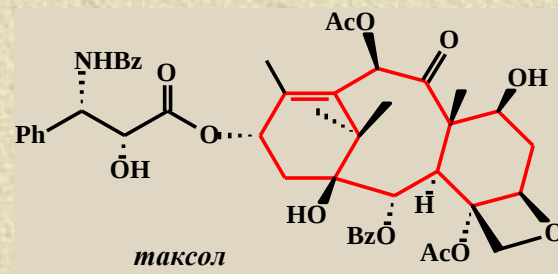
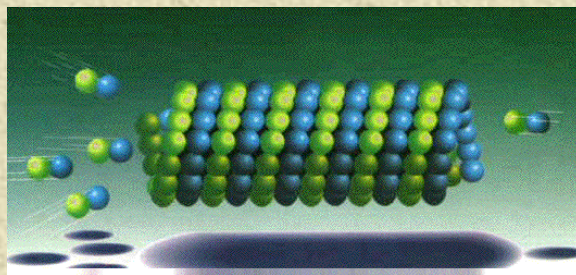
Структуры некоторых нейромедиаторов

Молекулярные мишени действия лекарственных веществ

Если причиной заболевания является недостаточная выработка нейромедиатора или гормона или нарушение их взаимодействия с рецепторами, то в качестве лекарственных веществ создают соответствующие *агонисты*. **Агонист** – физиологически активное вещество, которое может взаимодействовать с рецептором и вызывать физиологический или фармакологический ответ, характерный для данного рецептора (активацию фермента, сокращение, расслабление, секрецию, и т. п.). Часто термином *агонист* называют сами нейромедиаторы или другие сигнальные молекулы.

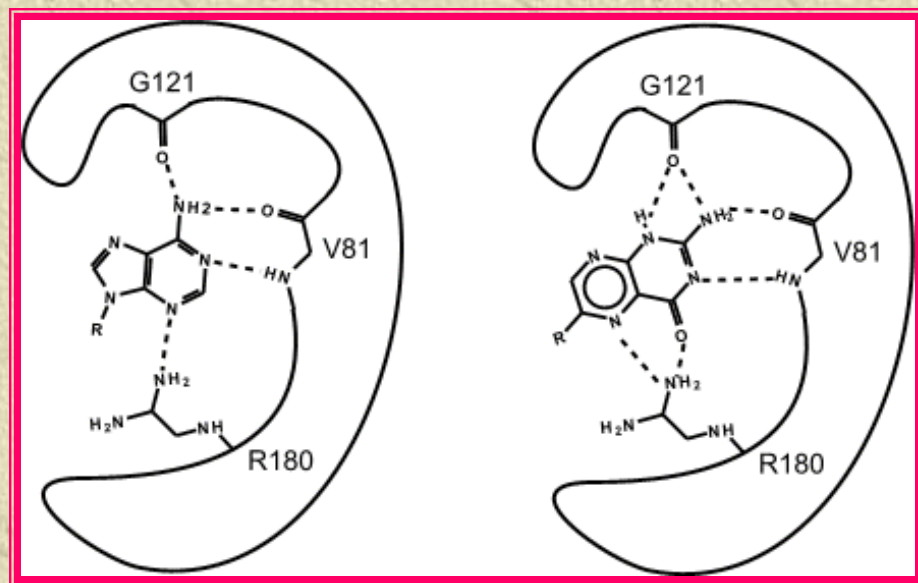
Если заболевание вызвано избыточной выработкой нейромедиатора или гормона, создают *антагонисты* – блокаторы – их рецепторов.

3. Белки, не выполняющие ферментативной или рецепторной функции



Связывание лекарственных веществ с белковыми молекулами

Лекарство обычно связывается с белковой мишенью в связывающем центре (*binding site*) (за счет «слабых» взаимодействий – водородных связей, гидрофобных взаимодействий и др.)



Базовой составляющей исследований по дизайну лекарств, действующих на белки, является **поиск соответствия между структурой создаваемого вещества и областью его связывания с белком.**

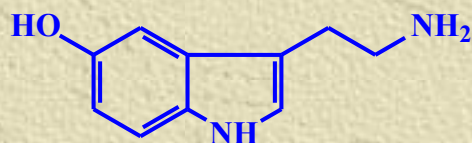
Основные стадии процесса поиска и конструирования лекарств

I. Выбор *соединения-лидера*

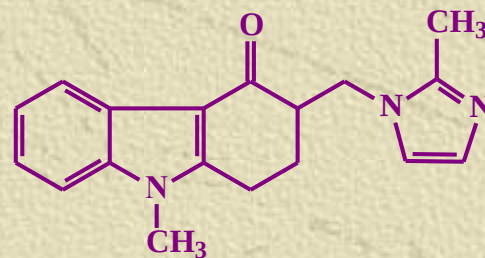
II. Его оптимизация вплоть до разработки лекарства

IUPAC: Соединение-лидер (*lead-compound*) – это химическое соединение, которое обладает желаемой, интересной, но не оптимизированной биологической активностью. С помощью последующей модификации структуры соединение-лидер в принципе может быть преобразовано в клинически пригодное лекарство.

Соединение-лидер – это структурный прототип будущего лекарства.



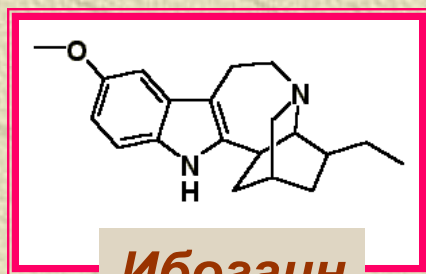
Соединение-лидер (серотонин)



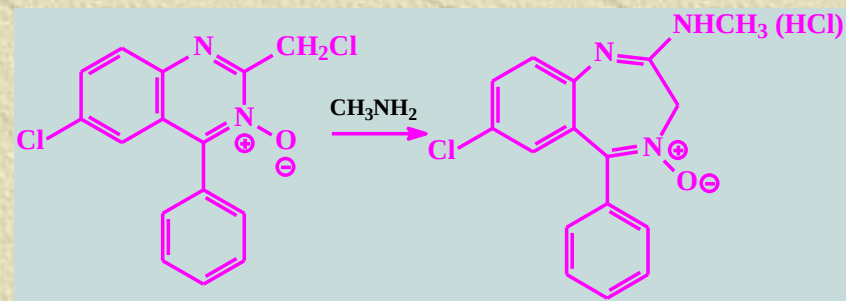
Лекарство (ондансетрон)

Выбор соединения-лидера

1. Случайно обнаруженное природное или синтетическое вещество

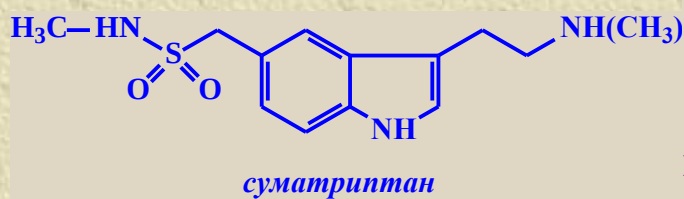


Ибогаин



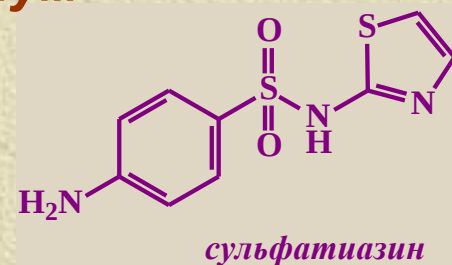
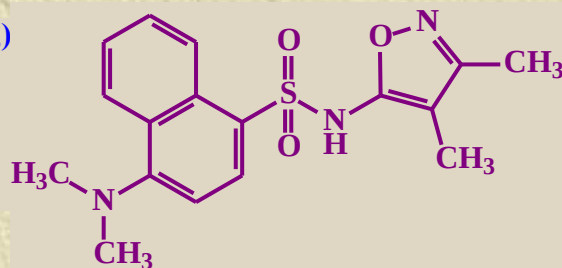
Либриум

2. Известное лекарство (применяемое в клинике)



суматриптан

**Терапевтические копии
(me-too drugs)**

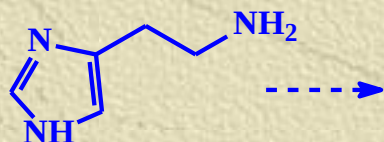


сульфатиазин

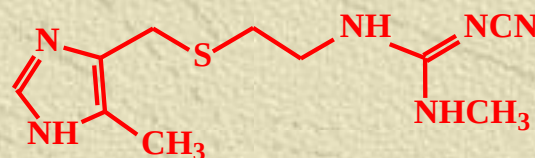
**Разработка
побочного свойства**

Выбор соединения-лидера

3. Эндогенный лиганд



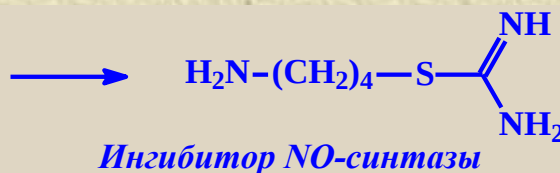
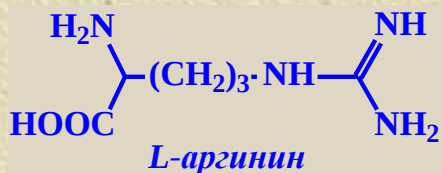
Гистамин



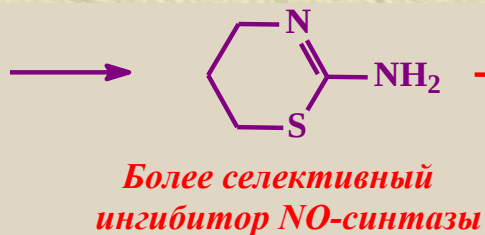
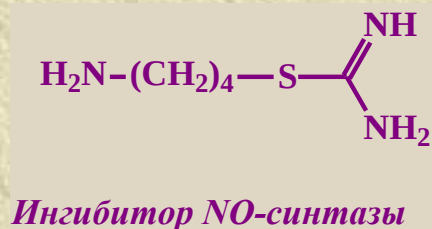
Циметидин



4. Вещество, найденное в ходе предыдущих разработок



В ходе создания лекарства
соединение-лидер может
меняться



Поиск и генерирование соединения-лидера

Систематический скрининг

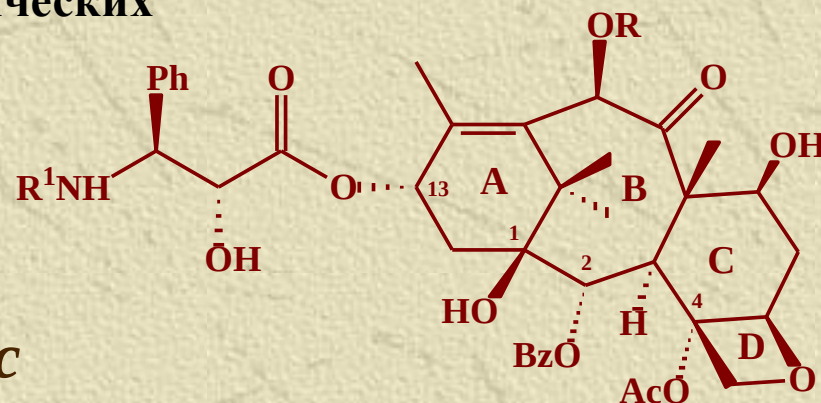
Сплошной или тотальный скрининг (*high-throughput screening*) – одновременный автоматизированный и миниатюризованный анализ *in vitro* сотен или тысяч соединений в десятках биологических тестов

Источники молекул для тестирования:

- а) природные вещества,
- б) полученные в лабораториях химические соединения (библиотеки структур фармацевтических компаний, университетов и др.),
- в) комбинаторные библиотеки



Таксол: $R = \text{Ac}$, $R^1 = \text{Bz}$
Таксотер: $R = \text{H}$, $R^1 = \text{Boc}$



Поиск и генерирование соединения-лидера

Комбинаторные библиотеки

Комбинаторный синтез – процесс создания очень больших наборов органических соединений **посредством комбинирования строительных блоков (building blocks)**, то есть различных (обычно однотипных) структурных фрагментов (или соединений), которые с помощью несложных химических реакций могут быть введены в большое количество других структур.

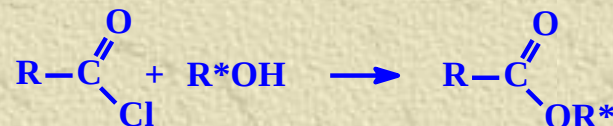


Множественный одновременный синтез (или параллельный синтез): наборы соединений одновременно получаются в системах микроячеек (сосудах).

Каждое вещество синтезируется индивидуально, независимо от веществ в соседних ячейках.

R'OH R''OH R'''OH R''''OH

				R ¹ C(O)Cl
	○			R ² C(O)Cl
				R ³ C(O)Cl
		○		R ⁴ C(O)Cl
				R ⁵ C(O)Cl



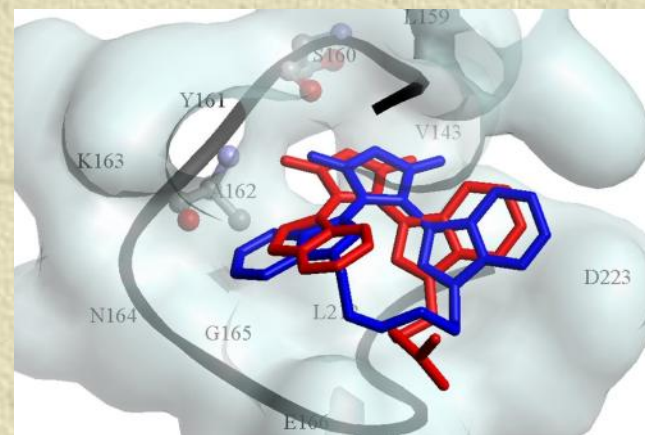
Поиск и генерирование соединения-лидера

Виртуальный скрининг и компьютерный дизайн

Молекулярное моделирование - методология исследования молекулярных структур и свойств с использованием вычислительной химии и методов графической визуализации (оперирование не реальными молекулами, а их трехмерными изображениями)



Докинг (docking) – компьютерное совмещение полости молекулы мишени и реальных или гипотетических малых молекул или фрагментов

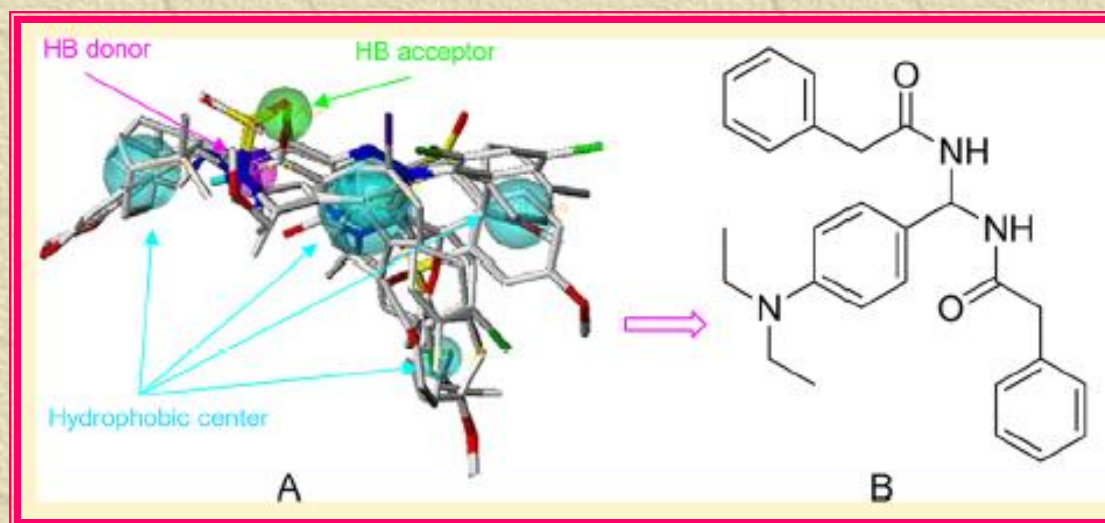


Поиск и генерирование соединения-лидера

Виртуальный скрининг

Виртуальный скрининг (*virtual screening* или *in silico screening*) – процесс, в ходе которого осуществляют «фильтрацию» структур базы данных (с рассчитанными геометрическими параметрами, зарядом и проч.) через полость их связывания с мишенью.

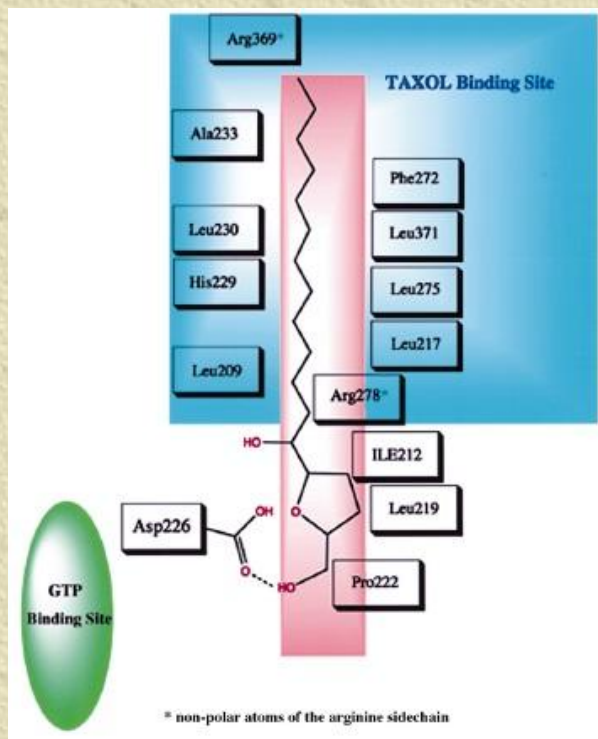
В структурах базы выявляют подходящие трехмерные фрагменты с оптимальным соответствием связывающему центру.



Поиск лигандов белковых молекул - каннабиноидных рецепторов

Поиск и генерирование соединения-лидера

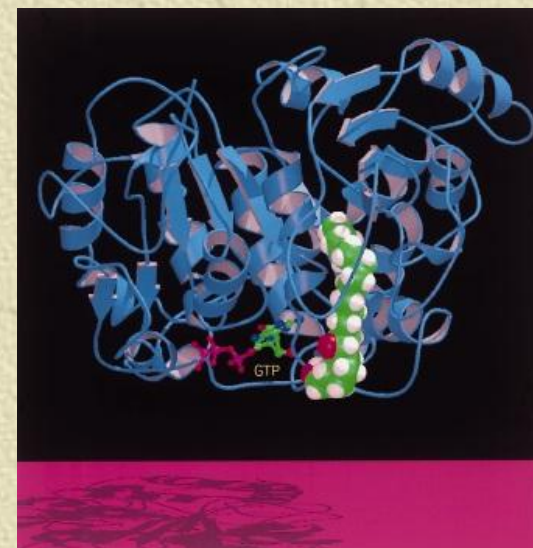
Дизайн *De novo*



Дизайн *de novo* (структурно обоснованный дизайн) - дизайн соединений-лидеров путем конструирования из отдельных структурных фрагментов модели лиганда, помещенного внутрь модели сайта связывания в белке.

Вариант 1: задают подходящий структурный шаблон, а затем последовательно производят «наращивание молекулы».

Вариант 2: структуру лидера создают без шаблона – путем объединения малых фрагментов.



Оптимизация соединения-лидера

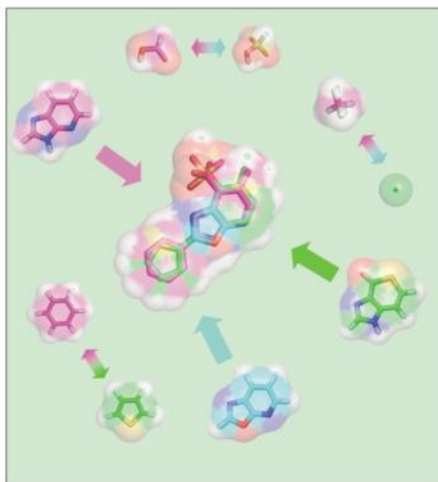
Биоизостерическая замена

Methods Corner

DOI: 10.1002/minf.201000019

Bioisosteric Replacement and Scaffold Hopping in Lead Generation and Optimization

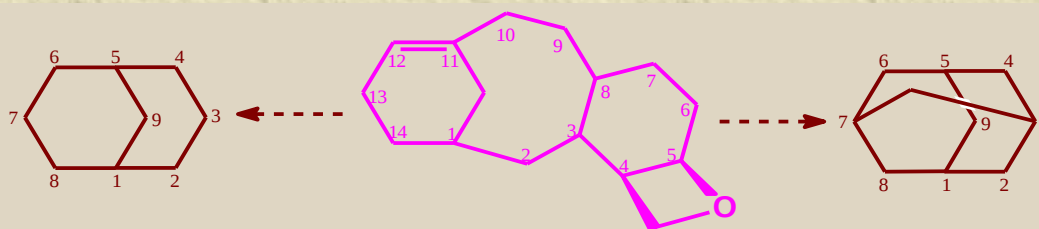
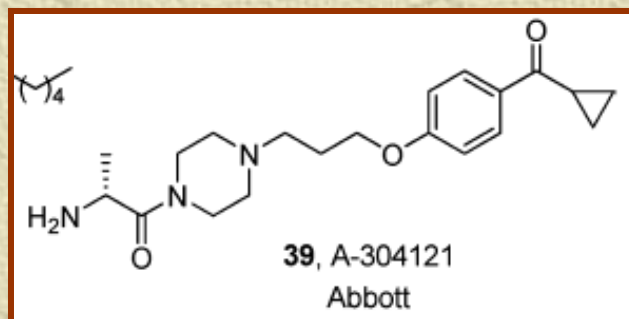
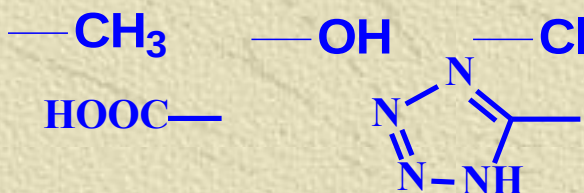
Sarah R. Langdon,¹ Peter Ertl¹ and Nathan Brown^{1,2}



366 InterScience

© 2010 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Adv. Mol. Biol. 23, 366–387



Спасибо за внимание!

