Методы установления связи «структура-биологическая активность» при разработке лекарственных средств

Оглавление

Введение

1. Эволюция процесса поиска биологически активных веществ

. Поиск и конструирование лекарственных препаратов

.1 Поиск и конструирование соединений-лидеров

.2 Оптимизация соединения-лидера

.3 Разработка лекарственного соединения

. Основные направления в компьютерном моделировании биологической активности веществ

Заключение

Список литературы

Введение

Вторая половина ХХ в. ознаменовалась существенным увеличением средней продолжительности жизни людей. В значительной степени это обусловлено разработкой новых лекарственных средств (ЛС) и терапевтических стратегий. В последние годы наблюдается существенный прогресс во всех областях, сопровождающих процесс разработки ЛС, что обусловлено в первую очередь вовлечением в исследования новых технологий [1, 2].Как известно, процесс разработки ЛС включает две основные фазы - доклинические исследования и клинические испытания. При этом клинические испытания представляют собой весьма длительную стадию, и в силу ряда объективных причин ускорить ее сложно. Поэтому основной вклад в оптимизацию процесса разработки ЛС можно внести именно в фазе доклинических исследований с позиций такой современной области естествознания, как медицинская химия.

Поиск и создание новых эффективных биологически активных соединений, отличающихся низкой токсичностью и минимальным проявлением побочных явлений, является актуальной задачей здравоохранения и, в частности, фармации <http://pandia.ru/text/category/farmatciya/>.

Традиционные исследования, основанные на скрининге и отборе биологически активных соединений, трудоемки и требуют значительных затрат по наработке, очистке и установлению строения соединений, по установлению биологической активности, токсичности и их специфической активности, т. е. по проведению доклинических исследований.

Учитывая огромное множество потенциально доступных химических соединений, одной из важнейших проблем для современной химической науки является конструирование и направленный синтез соединений с заданными свойствами. Особое значение решение этой проблемы приобретает для биологически активных соединений, поскольку в этом случае поиск оптимальных структур методом проб и ошибок сопряжен с большими затратами времени и средств. Модели связи между химической структурой и биологической активностью (QSAR - Quantitative Structure-Activity Relationships) позволяют предсказать активность для пока не исследованных веществ и определить наиболее перспективные из них, а также лучше понять молекулярные механизмы их действия [9].

В ходе многолетних исследований в этой области были достигнуты значительные успехи, однако имеющиеся сегодня методы анализа связи «структура-активность» отличаются рядом недостатков, которые особенно заметны для специфических видов активности, включающих взаимодействие биологически активного вещества-лиганда со сложной биологической мишенью. В то же время именно такие взаимодействия наиболее интересны в качестве основы для получения мощных эффективных лекарств и других активных соединений с минимальным побочным действием, поэтому весьма актуальной является разработка общего метода исследования связи между структурой и активностью, опирающегося на рассмотрение локальных молекулярных характеристик (свойств атомов и связей). Такой метод должен обеспечивать корректное и эффективное сопоставление этих свойств в различных частях структуры и между структурами родственных соединений, построение высококачественных прогностических моделей связи между ними и величиной активности, а также удобный переход к конструированию и генерации новых перспективных структур с заданными свойствами.

При анализе различных подходов к использованию локальных молекулярных параметров становится ясно, что рассмотрение пространственного (трехмерного) строения молекул и свойств их окружения сталкивается с целым рядом трудностей из-за большого объема данных и сложности корректного совмещения пространственных структур конформационно-подвижных молекул активных соединений [3-5]. С другой стороны, большинство существующих топологических методов анализа связи «структура-активность» отличается недостаточным удобством и общностью, поскольку опирается на характеристики молекулы как целого или ее изолированных фрагментов [17], что затрудняет учет положения тех или иных структурных элементов в молекуле. Ряд подходов включает рассмотрение т.н. суперструктуры, на которую можно наложить структуры анализируемой серии и построить их однородное описание. Однако все они не позволяют предложить универсальную методологию анализа связи между структурой и биологической активностью органических соединений, пригодную для построения моделей различных видов специфической активности, а также прогнозирования активности и конструирования новых перспективных структур [5].

Целью данной курсовой работы является обзор литературы и изучение процесса поиска и разработки новых лекарственных препаратов и используемых для этого методов установления связи «структура-биологическая активность».

Задачами для ее решения являются:

o Изучение литературы по вопросам поиска и разработки лекарственных препаратов;

o Изучение этапов разработки лекарственных препаратов;

o изучение методов установления связи «структура-биологическая активность».

биологический лидер лекарственный активность

1. Эволюция процесса поиска биологически активных веществ

Исследователи всегда стремились создать «идеальное лекарство» и даже сформулировали требования, которым таковое должно отвечать: эффективность, безопасность, минимум побочных эффектов, селективность, достаточная длительность воздействия и желательно возможность применения в виде пероральной формы. Однако, поскольку любое средство затрагивает как патологические, так и нормальные биохимические процессы, идеальность вряд ли может быть достигнута, и всегда имеет место определенный компромисс.

Процесс поиска новых ЛС на протяжении всей истории их использования претерпевал существенные изменения. Современные технологии конструирования лекарственных средств ставят задачу разработки методов надежного предсказания биологических видов активности <http://baby-3dorov.ru/2010/12/biologicheskie-ispytaniya-novyx-soedinenij/> различных классов органических соединений. Эта проблема имеет общее название количественное соотношение структура - активность (Quantitative Structure - Activity Relationship, QSAR) и в настоящее время является многопрофильной проблемой, включающей в себя различные подходы не только в рамках медицинской химии но и физики и математики.

История QSAR не имеет ясно очерченной даты начала. Исторически первым методом терапии следует считать применение растительного и животного сырья в различных вариантах. При этом чаще всего использовались экстракты с неустановленным действующим началом - то, что принято называть галеновыми препаратами. Вещества естественного происхождения сохранили свое значение и до наших дней. Качественный скачок произошел во второй половине XIX в., когда в связи с бурным развитием химии были установлены активные компоненты многих лекарств и внедрены первые чисто синтетические препараты. Структурная же идентификация основных потенциальных мишеней для лекарств позволила П. Эрлиху разработать концепцию хеморецепторов, основанную на идее о том, что различия во взаимодействии разных веществ с рецепторами могут быть использованы в терапевтических целях [13].

Понятие о рецепторах и последующее установление их конкретной структуры явилось основой для рационального конструирования ЛС: возникло понимание необходимости модификации структур потенциальных лекарств с целью увеличения их эффективности. Первая половина XX в. ознаменовалась выделением и активным использованием метаболитов животных и микроорганизмов (антибиотики, витамины, инсулин и др.). Совершенствование методов органического синтеза привело к открытию новых лекарств, в качестве которых часто фигурировали интермедиаты и побочные продукты ряда превращений [3].

Первые исследования связи структуры молекул с их активностью были проведены в 60-х гг XIX века. Удивительно, что многие фундаментальные закономерности QSAR, являющиеся в настоящее время базовыми при поиске новых ЛС, были осознаны уже тогда. Следует упомянуть несколько наиболее значительных исследований, положивших начало QSAR. 1863 год. A.F.A. Cros, экспериментально исследуя (на млекопитающих) токсичность спиртов, наблюдал ее увеличение в гомологическом ряду, вплоть до некоторого максимального значения. Сама величина токсичности связывалась с понижением растворимости спирта в воде. 1868 год. A. Crum Brown, Т. Fraser, изучая биологические эффекты алкалоидов (стрихнина, кодеина, морфина и т.д.) до и после метилирования основного атома азота, пришли к естественному выводу о связи физиологической активности исследуемой молекулы (у) и ее структуры (х), y = f(x) 1869 год. B.J. Richardson показал, что наркотическая активность спиртов пропорциональна их молекулярному весу. 1893 год. С. Richet, исследуя токсичность <http://baby-3dorov.ru/2010/12/klinicheskie-ispytaniya/> широкого класса соединений (эфиров, спиртов, кетонов, альдегидов и др.) подтвердил обратную пропорциональность токсичности и растворимости соединений в воде. 1899, 1901 годы Н.Н. Meyer, С.Е. Overton предположили, что токсичность органических соединений связана с их способностью распределяться между водной и липоидной фазами. В качестве модели такого распределения они предложили использовать систему оливковое масло-вода. 1894 год. В работе Е. Fisher утверждалось, что энзимы и субстраты должны соответствовать друг другу по принципу «ключ-замок». 1913 год. P. Ehrlich. «Вещество не действует, если не связано с биологической субстанцией». Следующий шаг был сделай в 30-х гг. XX века. Вслед за известным уравнением Гаммета, связывающим реакционную способность органических соединений с эмпирическими параметрами заместителей, O.R.Hansen предложил так называемое «биологическое уравнение Гаммета», которое имело формальный похожий вид: где lgY0 - некое численное выражение биоактивности незамещенной молекулы <http://baby-3dorov.ru/2010/11/tipy-opioidnyx-receptorov/>, IgYj - биоактивность замешенной молекулы, а а и р. - эмпирические параметры, характеризующие базовую молекулу и заместитель соответственно. Однако наиболее важный шаг был сделан в работах Хэнча, Фри и Вильсона лишь в начале 60-х гг. Ими, в частности, было получено уравнение, в котором учитывались наиболее важные факторы, описывающие биоактивность. Фактически именно в этих работах и была реализована основа современных воззрений на целенаправленную разработку новых ЛС [19].

Развитие биохимии и молекулярной биологии способствовало появлению разнообразных процедур тестирования с использованием клеточных культур, включая оценку взаимодействия биолиганд - рецептор in vitro (до 1960-х гг. испытания биологической активности веществ проводились преимущественно на животных). Серьезным шагом к рациональному дизайну ЛС, основанному на знании структурных особенностей рецептора, явилось установление трехмерных структур белков-рецепторов и их комплексов с некоторыми лигандами. Это стало возможным в связи с совершенствованием в 1970-е гг. методов рентгеноструктурного анализа и ядерного магнитного резонанса. Прогресс комбинаторной химии привел к созданию на рубеже тысячелетий обширных коллекций веществ - комбинаторных библиотек, а автоматизация и информатизация способствовали созданию платформ для тотального развернутого скрининга, когда огромное количество соединений тестируется в отношении множества биологических эффектов. Поиск биологически активных веществ в последние годы наиболее активно ведется именно в таких коллекциях [5, 6].

Современный процесс создания новых ЛС интегрирует все перечисленные подходы и характеризуется возрастающим удельным весом компьютерных технологий. За счет экстенсификации и усложнения (и, как следствие, снижения удельной эффективности) проводимых исследований стоимость выведения на рынок ЛС за последние 30 лет возросла на два порядка при сохранении все того же 10-12-летнего периода разработки [7, 8].

Несмотря на присутствующие в литературе оптимистичные оценки нынешней ситуации с разработкой ЛС, в полном смысле слова рациональное конструирование эффективных лекарств для этиотропной или патогенетической терапии становится возможным в настоящее время лишь благодаря прорывам в молекулярной биологии, геномике, компьютерных технологиях. До последнего же времени практически каждое лекарство создавалось методом проб и ошибок [20].

2. Поиск и конструирование лекарственных препаратов

Как правило, процесс поиска и конструирования лекарственных препаратов включает в себя три основные стадии:

I. Поиск и конструирование соединений-лидеров (lead-compounds);. II. Оптимизация соединения-лидера; . III. Разработка лекарственного препарата.

Стратегия поиска лекарственных препаратов зависит от накопленных знаний об уже известных препаратах, мишенях их действия и т. д. Стратегия поиска (особенно компьютерного) соединений с максимальной и специфической биологической активностью зависит от наличия исходных данных. Различные варианты состояния начальной информации можно условно разделить на четыре основные категории:

. Cтруктуры как рецептора, так и лиганда неизвестны;

. Известна только структура рецептора (структура лиганда неизвестна);

. Известна только структура лиганда (структура рецептора неизвестна);

. Известны структуры как рецептора, так и лиганда[6].

.1 Поиск и конструирование соединений-лидеров

Первая стадия поиска и конструирования лекарственных препаратов состоит, как правило, в идентификации и синтезе новых физиологически активных веществ (ФАВ), обычно называемых «соединениями-лидерами». Соединение-лидер - это своего рода структурный прототип будущего лекарства, т.е. соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого и будет создаваться лекарство [2].

Соединение - лидер может быть найдено случайно, и в истории создания лекарственных препаратов таких примеров очень много. Именно так был открыт, например, нитроглицерин, приведший к синтезу многих эфиров алифатических спиртов с азотной кислотой, и пенициллин, на основе которого были синтезированы его многочисленные аналоги и производные. Однако обычно начальный поиск связан с систематическим тестированием («скринингом») различных веществ на активность. Выделено два вида систематического скрининга:

а) исследование в одном биологическом тесте достаточно большого количества соединений;

б) изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах.

Обычно это дорогие и трудоемкие методы, сильно ограничивающие полную проверку гигантского потенциального набора органических веществ. При скрининге иногда используют термин hit-compound, означающий своего рода «попадание в цель» - нахождение соединения, проявляющего физиологическую активность. Затем проводится тестирование круга соединений с похожей структурой, из которых потом и выбирается соединение-лидер. В принципе соединение-лидер может быть не только получено органическим синтезом, но и выделено из природных источников.

В поисках соединений-лидеров методом систематического скрининга нередки обращения к источникам так называемой «народной медицины». Иными словами, 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 [3]. В современной медицинской химии существует несколько стратегий направленного поиска 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 30-50 биологических тестах.

Метод сплошного скрининга, как правило, используется для тестов с замещением лигандов, меченных радиоактивными атомами, и ингибированием ферментов. Развитие методов сплошного скрининга вызвало к жизни новое направление в органическом синтезе - синтез «комбинаторных библиотек». Последние представляют собой смесь большого (часто очень 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 [4].

Среди успехов метода сплошного скрининга можно отметить получение ловастатина, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови [7].

Использование в качестве соединения-лидера уже известного (часто выпущенного на рынок) лекарства. Очевидно, что в этом случае генерируемые структуры, как правило, достаточно похожи на свой прототип (так называемые терапевтические копии). Тем не менее этот подход имеет специфические аспекты, обусловливающие его применение. Например, если соединением - лидером служит известное лекарство, имеющее достаточно выраженный побочный эффект, разрабатываться будет именно это «неосновное» свойство. Например, в 80-х годах было показано, что антиадренергические препараты (β-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 β-блокаторной активностью. Это привело к созданию кромакалима - первого соединения, действующего исключи- тельно на активацию калиевых каналов (чем и обусловлена его активность как антигипертензивного средства) [6].

Рациональное конструирование соединения-лидера. К началу 70-х годов появилась реальная возможность сознательного конструирования соединений-лидеров, основываясь на информации, полученной благодаря достижениям биоорганической химии, молекулярной биологии (в особенности благодаря установлению структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа). Целенаправленное конструирование особенно эффективно в том случае, когда известны структуры как рецептора, так и лиганда.

Во-первых, в этом случае, применяется компьютерное совмещение полости рецептора или фермента и гипотетических молекул (компьютерное моделирование, docking) с целью достижения как максимального совмещения размеров молекулы c размером полости, так и максимального взаимного связывания за счет учета водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д. Важным моментом «докинга» может явиться поиск подходящего трехмерного молекулярного фрагмента в соответствующей структурной базе данных.

Во-вторых, если субстратом рецептора или фермента является пептидная молекула, то можно по аналогии сконструировать непептидную молекулу (пептидомиметик), которая выступала бы в качестве ингибитора данного фермента. Классическим примером 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 (последний повышает кровяное давление путем сужения сосудов). Каптоприл - искусственный ингибитор конвертирующего фермента - был синтезирован на основе вышеуказанного соединения в 1975 г., считается одним из первых «спроектированных» лекарственных препаратов [22].

2.2 Оптимизация соединения-лидера

Вторая стадия конструирования лекарственного соединения - оптимизация - состоит в создании синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью повышения его активности, уменьшения токсичности и улучшения селективности действия. Подходы, используемые на этой стадии создания лекарственных препаратов, включают изменения структуры молекулы, приводящие к лучшему соответствию между молекулой и ее мишенью в организме, например ферментом или рецептором. Такие подходы часто включают в себя также синтез структурных аналогов соединения-лидера. Поскольку количество возможных аналогов очень велико, в настоящее время широко применяют рациональные подходы, позволяющие предсказывать, какие заместители нужно использовать. Основными методами, используемыми медицинскими химиками на этой стадии разработки, являются вышеупомянутое компьютерное моделирование и QSAR (Quantitative Structure - Activity Relationship или «количественное соотношение структура - активность»)- математический аппарат, позволяющий проводить корреляции структур химических соединений с их биологической активностью. QSAR предполагает идентификацию и количественное выражение структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств физиологически активных веществ в виде дескрипторов с целью выявления факта влияния каждого из них на биологическую активность [8, 9]. Если такая зависимость имеет место, то возможно составление уравнений, позволяющих просчитать заранее биологическую активность новых аналогов, что, в свою очередь, позволит сократить количество аналогов, которые должны быть синтезированы. Обнаружение аналога, не попадающего под корреляцию, означает, что для проявления молекулой биологической активности, важны какие-то другие ее характеристики; в таком случае этот аналог может стать новым соединением-лидером для последующей разработки. Поэтому QSAR применяется для поиска соединений-лидеров в случае, когда известна только структура лиганда, а структура рецептора не известна. Основными дескрипторами, наиболее часто применяемыми в QSAR, являются: липофильность (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать 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 (в благоприятных случаях это может привести к формулировке гипотезы о фармакофорной группе - функциональной группе, определяющей проявление определенной физиологической активности данным веществом) [17, 26]. Итак, стратегия поиска соединений-лидеров и их оптимизация с помощью методов QSAR и компьютерного моделирования зависит от наличия исходных данных. В благоприятном случае, разрабатывая (на основании небольшого количества химических соединений с известной активностью) количественную модель структура - активность (QSAR), предсказывающую необходимые структурные формулы, и/или формулируя структурную (или даже трехмерную) фармакофорную гипотезу, позволяющую выявить относительное расположение химических групп, важных для проявления веществом биологической активности, можно добиться резкого ограничения круга синтезируемых соединений в поиске лекарственного препарата[6].

Методы современного компьютерного конструирования многообразны и не ограничиваются только рассмотренными выше. Так, в случае когда известна структура рецептора, но не найдено соединение-лидер, способное взаимодействовать с активным центром, эффективным оказывается поиск 3D-структур в больших базах данных, с тем чтобы идентифицировать малые фрагменты молекул, которые могут взаимодействовать со специфическими областями рецептора, а также связывающие (мостиковые) фрагменты определенного размера и геометрии, которые смогут удерживать функциональные группы в нужной ориентации. Возможно использование подходов математической химии, например использование кластерного анализа и методов поиска 2D- и 3D-аналогий для идентификации потенциальных лидеров. Подход, известный под названием «оценка несходства» (diversity assessment), также может быть использован для идентификации непохожих соединений и их исследования методами комбинаторной химии [8].

.3 Разработка лекарственного соединения

Третья стадия - стадия разработки лекарственного соединения - включает в себя улучшение его фармацевтических и фармакокинетических свойств таким образом, чтобы сделать лекарство удобным для клинического использования (например, повысить его растворимость в воде или химическую стабильность, пролонгировать его действие и др.). При этом иногда приходится прибегать к структурной модификации и даже специальному синтезу новых структур. В этом случае возможны следующие подходы [6]:

Создание биоизостерических соединений (биоизостер - химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, не сильно изменив при этом трехмерную молекулярную структуру и тем самым физиологическую активность) [24].

Создание пролекарств (pro-drug) - соединений, не обладающих выраженной физиологической активностью, но способных превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим (без участия белкового катализатора) путем (например, соединение азатиоприн является пролекарством 6-меркаптопурина, обладающего цитостатическими и иммунодепрессивными свойствами). В организме азатиоприн медленно превращается в 6-меркаптопурин [12], что приводит к пролонгированию действия последнего.

Создание «мягких лекарств» (soft drugs) - соединений, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте (их распределение в других местах приводит к быстрой деструкции или инактивации). Этот стратегический прием был, например, использован при создании лекарств против глаукомы [25].

Создание «двойных лекарств» (twin drugs) - физиологически активных соединений, содержащих две фармакофорные группы, объединенные ковалентно в одну молекулу (такое определение исключает комбинацию двух лекарств в одну молекулу соли). В качестве примера идентичного двойного лекарства, представляющего собой комбинацию двух одинаковых составляющих, приведем симметричную молекулу BDHP, активность которой приблизительно в десять раз выше, чем активность составляющих ее молекул нитрендипина (антагониста кальциевых каналов) [12].

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. Здесь возможны самые различные комбинации. Например, если известен фермент, разрушающий лекарственный препарат в организме, то возможно конструирование бинарной молекулы, содержащей в своей структуре как фрагмент этого лекарства, так и фрагмент молекулы ингибитора данного фермента. При расщеплении этой молекулы в организме ингибирование фермента приведет к пролонгированию действия данного лекарства. Каждый из вышеупомянутых типов модификаций, улучшающих активность и фармакокинетические свойства соединения, приводит, строго говоря, к созданию новой химической структуры. Нужно иметь в виду, что новое химическое соединение может обладать меньшей активностью или иметь другой фармакологический профиль. Поэтому эта часть исследований часто неотделима от QSAR-стадии [6].

. Основные направления в компьютерном моделировании биологической активности веществ

Стратегия поиска биологически активных молекул во многом определяется тем, известны или нет трехмерные структуры молекулы-биолиганда и рецептора-мишени. При этом более ценным является знание структуры рецептора, позволяющее проводить прямое моделирование (непрямое базируется на сравнительном анализе структурных особенностей активных и неактивных соединений) [9]. Таблица отражает возможные сочетания знаний о структуре лиганда и рецептора и основные подходы к разработке лекарственных веществ (ЛВ) в каждом из случаев. Кратко охарактеризуем названные методы.

Основные стратегии, применяемые в компьютерном моделировании биологической активности веществ, в зависимости от наличия информации о структуре лигандов и рецепторов:

Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Структура лиганда Структура рецептора | Известна | Неизвестна |
| Известна (прямой дизайн) | Докинг  | Дизайн de novo |
| Неизвестна (непрямой дизайн) | Аналоговый дизайн (QSAR) | Скрининг, поиск подобия |

Прямое моделирование - один из наиболее эффективных подходов при поиске ЛВ. Это неудивительно, поскольку в его рамках воссоздается структура лиганд-рецепторного комплекса с оценкой конформаций и взаимного сродства [10].

Докинг-процедуры оценивают комплементарность известных структур данному активному центру [11].

Для поиска удобно использовать имеющиеся обширные базы данных известных соединений. Разработано множество программных пакетов для практической реализации этого подхода [12-14]. Основные методологические трудности докинга связаны с учетом конформаций лиганда, гибкости рецептора и построением оценочной функции [15-17].

В методах de novo структура целевых молекул воссоздается путем постепенного конструирования на основе небольших фрагментов, помещаемых в активный сайт рецептора, путем минимизации энергии отталкивания групп (стерический фактор) и максимизации энергии связывания [18]. Используемые компьютерные процедуры строят гипотетические структуры, которые должны обладать высоким сродством к рецептору.

Непрямые подходы базируются преимущественно на построении зависимостей «структура - активность» (Quantitative Structure - Activity Relationship (QSAR)) и фармакофорном моделировании. При фармакофорном анализе предполагается, что основной вклад в лиганд-рецепторное взаимодействие вносят некоторые функциональные группы, поэтому их можно считать ответственными за взаимосвязь структуры и активности. Чаще всего в качестве таких структурных элементов рассматриваются потенциальные доноры и акцепторы при реализации водородных и координационных связей [21].

Как правило, анализ включает два этапа: выявление фармакофорных групп и пространственное совмещение активных конформаций ряда молекул или их силовых полей для лучшего понимания ключевых структурных особенностей [22].

К настоящему времени разработано значительное количество программ для практической реализации данного подхода [23-25]. Очевидно, что применение фармакофорного моделирования будет расширяться с появлением новых сведений о лиганд-рецепторных комплексах, усовершенствованием силовых полей молекулярной механики и методов учета сольватации, интеграцией с другими подходами [26].применяют в моделировании биологической активности уже более 40 лет. В последнее время наметилась тенденция перехода от использования простых статистических корреляций к применению физически интерпретируемых дескрипторов и методик, подобных CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis, или 3D QSAR), использующих совмещение полученных с помощью подходящего «химического зонда» трехмерных силовых полей соединений, проявляющих конкретный вид биологической активности [11, 26]. Область применения 3D QSAR может быть существенно расширена при условии преодоления несовершенства алгоритмов суперпозиции молекул, а также за счет использования ориентационно инвариантных дескрипторов [14].

Заключение

Постоянное совершенствование процесса разработки ЛС обусловлено его ярко выраженной междисциплинарностью и возможностью привлечения новейших достижений в смежных областях: геномике, протеомике, биохимии, молекулярной биологии, медицине, фармакологии, компьютерном моделировании. Бурное развитие медицинской химии создает предпосылки для перехода от метода проб и ошибок к действительно рациональному дизайну лекарств, когда эмпирический синтез с последующей проверкой активности уступает место направленному созданию веществ с желаемыми физико-химическими свойствами и биологическим действием.

Трудно предсказать заранее, какие именно подходы войдут в исследовательский обиход, однако несомненно, что расшифровка генома и совершенствование информационных технологий существенно изменят процесс разработки ЛС. С установлением новых мишеней и уточнением путей метаболизма расширяются возможности рационального конструирования лекарств. В фармакологии наблюдается переход от создания симптоматических средств к созданию средств этиотропной терапии. Следует ожидать, что с улучшением понимания генома эта тенденция усилится. Очевидно, что роль компьютерного моделирования на разных этапах создания ЛС будет неуклонно возрастать, а совершенствование in silico и in vitro методов позволит минимизировать in vivo исследования и клинические испытания, сделав дизайн лекарств эффективнее, быстрее и дешевле.

Список литературы

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология. - учебник для вузов, Москва, 2004.

2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин A.B., Кондракова O.A. Новые подходы к разработке лекарственных средств. // Рос. хим. журн.- 1996.-Т.40, № 2,- С.125-130.

. Белкина Н.В., Скворцов В.С., Иванов А.С., Арчаков А.И. Вопросы медицинской химии, 1998, 44, 464

4. Брылев М.И. Раменская Г.В. Лоторев Д.С. Поиск антагонистов рецепторов nr 3c 4 методом молекулярного моделирования Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" <http://cyberleninka.ru/journal/n/kurskiy-nauchno-prakticheskiy-vestnik-chelovek-i-ego-zdorovie> Выпуск № 1 / 2014 10-18 с.

. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин A.A. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений. // Хим.-фармац. журн.- 1998.-№12.- С.33-39.

. Головко Ю.С., Ивашкевич О.А. Современные методы поиска новых лекарственных средств// Вестник бгу. Сер. 2. 2012. - № 1 7-15 с.

. Зацепин В.М., Осипов А.Л., Семенов Р.Д. Система компьютерного предсказания физико-химических и биологических свойств веществ // Автометрия, 1995. - N 5.

. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (medicinal chemistry). Методологические основы создания лекарственных препаратов// Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2000. - С. 103-108.

. Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия. Хим.-фарм. журн., 2001, 35 (7), с. 28-34.

. Немухин А.В. Компьютерное моделирование в химии // Соросовский образовательный журнал, 1998. - №6. - с.48-52;

. Новые технологии в биомедицине: биоинформатика Арчаков А.И., Поройков В.В., Белкина Н.В. 2004.

. Осипов А.Л., Нигматуллин Р.С., Семенов Р.Д. Компьютерная система поиска и анализа данных о структурных, биологических и физико-химических свойствах веществ (CHANCE) // Тез. докл. II Всероссийской конф. ``Математические проблемы экологии''. Новосибирск, 1994.

. Поиск перспективных антиконвульсантов с использованием докинговых исследований Л.А. Перехода Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, 8-12.

. Поройков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. В сб.: Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва: Иридиум-пресс, 2001, т.1, с.123-129.

. Раевский O.A., Сапегин А.Н. Моделирование связи структура активность. III. Системный физико-химический подход к конструированию биологически активных веществ // Хим.-фармац. журн.- 1990.- Т.24, №1.-С.41 -46.

. Раевский О.А. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ // Усп. хим. 1999. - N 6. - С. - 555-575.

. Рациональный дизайн новых лекарственных средств// Живые системы - 2009

. Роземблит А.Б., Голендер А.В. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств.- Рига.: Зинатне, 1983. - 352 с.

. Симонян А.В. Исследование взаимосвязи структура - фармакологическая активность производных коричной кислоты// Волгоград.: Изд. ВолГМУ, 2009. - 98 с.

. Шамовский И.Л., Баренбойм Г.М., Овчинников A.A. Теоретическое исследование связи между структурой и активностью кардиотонических стероидов // Биоорг.хим.- 1983.- Т.9, №8.- С.1112-1127.

. Юдаев A.B. Использование компьютеров в конструировании лекарственных форм. // Вестн. нов. мед. технол.- 1994.- Т.1, № 1.- С. 35-36.

. Baumann, Knut. Distance Profiles (DiP): A translationally and rotationally invariant 3D structure descriptor capturing steric properties of molecules // J. QSAR.- 2002.- Vol.21.- №5.- P. с.507-519.

. Bello-Ramirez A.M., Buendia-Orozco J., Nava-Ocampo A.A. A QSAR analysis to explain the analgesic properties of Aconitum alkaloids // Fundamental and Clinical Pharmacology.- 2003.- Vol.17, №5.- P.575-581.

25. Garg R., Kurup A., Gupta S.P. Quantitative Structure-Activity Relationship studies on some acyclouridine derivatives acting as Anti-HIV-1 Drugs // Quant. Struct.-Act. Relat. 1997. V. 16, N 1. P. 20-24.

26. Kadaba P.K. // Cut. Med. Chem. - 2003. - Vol. 10, № 20. - P. 2081-2108

. Stewart J.J.P. Application of Localized Molecular Orbitals to the Solution of Semiempirical Self-Consistent Field Equations // Int.J.Quant.Chem.- 1996.-Vol.58.- P.133-146.