

Н. Я. Головенко

Контуры будущего фармакологии

Физико-химический институт НАН Украины, г. Одесса

«Будущее...» – это самое важное. От того, насколько ясно мы его представляем, зависят наши сегодняшние усилия и научная стратегия. Прогнозы – дело неблагодарное, хотя и совершенно необходимое. В настоящем сообщении мы попытались проанализировать развитие фармакологии в ближайшем будущем.

Прогнозирование развития любой науки может быть основано на различных методических подходах (интуиция, фантазия). Мы используем научный подход (форсайт-исследования), получивший широкое распространение в мире. Он позволяет не просто прогнозировать будущее, а создать своеобразные «дорожные карты» для развития различных областей науки и техники. Теоретик форсайта (от английского foresight – предвидение) профессор Университета Сассекса Бен Мартин определяет форсайт-исследования как «систематические попытки оценить долгосрочные перспективы науки, технологий, экономики и общества, чтобы определить стратегические направления исследований и новые технологии, способные принести наибольшие социально-экономические блага». Форсайт-проекты – это формирование будущего на основе мониторинга уже происходящих и только намечающихся изменений, расстановка приоритетов во многих областях. Для регулярного наблюдения за такими изменениями были созданы Международный научно-образовательный Форсайт-центр и журнал «Форсайт».

Одно из главных событий в научной стратегии начала XXI века связано со сменой вех ее приоритетов. Локомотивом современной науки является главное научное направление, получившее в мировой практике наименование BioInfoCognito (BIC). Основными его направлениями являются биотехнологии (символ ген), информационные тех-



Академик НАМН Украины
Н. Я. Головенко

нологии (символ бит) и когнитивные технологии (символ нейрон). Конечный результат реализации этого направления – анализ генов и белков, создание новейших компьютеров и понимание работы мозга. Несомненно, в этой мировой стратегии имеется много точек приложения и для фармакологии. Напомним, что фармакология рассматривает механизмы действия лекарственных веществ (первичные фармакологические реакции, влияние на ферменты, биологические мембраны, электрические потенциалы, рецепторные механизмы); изучает общие закономерности их действия на организм в зависимости от характера распределения, метаболизма, путей введения и выделения и в некоторых случаях включает разработку лекарственных веществ.

В ближайшие годы следует ожидать новые подходы в фармакологических исследованиях. В частности, будут разработаны новые пути изучения механизмов действия лекарств, основанные на данных о структуре и функции известных и, особенно, новых биомолекул. В настоящее время известно всего около 500 мишеней. Предполагается возможность установления структу-

ры 5–10 тыс. новых биомолекул. Это повлечет за собой синтез новых лигандов (препаратов), которые будут более эффективными и безопасными. Значительное внимание будет уделено такой проблеме, как «новые» пациенты», их генотипированию и индивидуальным откликам на лекарства, то есть особое развитие получит персонализированная медицина. Особое внимание будет уделяться такой проблеме, как кросс-резистентность – устойчивость клеток к тем препаратам, которые не использовались для отбора резистентных клеток (или для лечения). В этом случае необходимо учитывать следующие механизмы: 1) изменение скорости и направления метаболизма лекарств; 2) изменение активности или экспрессии определенных клеточных белков, таких как Р-гликопротеины, МЛУ-ассоциированный протеин (MRP), глутатион-S-трансфераза, протеинкиназа С; 3) изменения в клеточной физиологии, связанные с трансформацией структуры клеточной мембраны, цитозольного рН и характеристик внутриклеточного транспорта мембранных элементов (структура и функционирование лизосом); 4) формирование феномена десинтезаций нейрорецепторов.

Биологическая мишень – это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершать воздействие. К методам экспериментальной валидации мишеней относятся: а) геномные методы, которые заключаются в подавлении синтеза мишени в тестовой системе путем получения мутантов с генным нокаутом (в которых ген мишени попросту отсутствует); б) использование РНК-антисмысловых последовательностей, «выключающих» тот или иной ген; в) инактивация с помощью моноклональных антител или облучение мишени; г) модификация хромофором, лазерным излучением или низкомолекулярными лигандами.

Биомишени являются объектами исследования таких направлений молекулярной биологии и генетики, как геномика и протеомика. В первом слу-

чае это идентификация всех генов человека и нарушений в них, приводящих либо к наследственным заболеваниям, либо к предрасположенности к ним. Полученные данные используются в клинической практике молекулярно-генетических методов лечения и диагностики, ориентированных на индивидуальный подбор лекарственного препарата и его дозы. Примером приложения геномики к фармации может быть гиперлипидемия, обусловленная генетическим вариантом В1В1 серт-гена. На этом принципе создано новое лекарство правастатин.

Протеомика устанавливает корреляцию между набором белков, нарабатываемых в ткани или клетке, и началом или развитием болезни. Протеомика – новая область биологии, позволяющая осуществить инвентаризацию всех белков клетки. Исследования, ведущиеся в этой отрасли, способствуют созданию новых диагностических тестов и лекарственных препаратов нового поколения.

Протеомика – это, грубо говоря, то, что последовало за геномикой. Когда был частично расшифрован геном человека, возникли так называемые постгеномные технологии. Они так называются потому, что основываются на информации, обнаруженной в геноме. Расшифровка генома человека, представляющего собой огромную матрицу, где содержится вся информация о человеке и о каждой клетке его организма, – длительное, мучительное и даже неблагодарное занятие. Данные геномики позволяют приступить к созданию постгеномных технологий – к изучению РНК и белка. Многие заболевания, например, рак, реализуются на уровне белков.

Детализацией перехода от геномики к протеомике занимаются новые направления, включенные в группу так называемых омиков. Так, в транскриптомике идентифицируют все матричные РНК, кодирующих белки, определяют количества каждой индивидуальной мРНК и закономерности экспрессии всех генов, кодирующих белки. Транскриптом – набор всех РНК, находящихся в данном образце. Анализ транскриптома, определение качествен-

ного и количественного профиля всех синтезированных РНК отражает синтез кодируемых ими белков, а также синтез рибосомальных, транспортных и других РНК.

Пожалуй, самой громкой сенсацией биологии конца XX стало открытие принципиально нового класса РНК. Практически во всех на этот счет исследованных эукариотных организмах неожиданно было обнаружено огромное количество различных РНК, которые не кодируют белки и не являются ни рибосомальными, ни транспортными. Играют они, в основном, регуляторную роль – влияют на экспрессию генов (чаще всего на уровне трансляции). Это так называемые микроРНК длиной 19–22 нуклеотида. К ним относятся и так называемые короткие интерферирующие РНК (si-RNA), которые выключают синтез определенных белков путем разрушения их мРНК. МикроРНК регулируют экспрессию генов после их транскрипции. Рномика – идентификация всех не кодирующих РНК, определение количества каждой индивидуальной нкРНК – определение закономерностей экспрессии всех нкРНК.

Метаболомика – идентификация и количественное определение всех метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в данных клетках, тканях, органах и в биологических жидкостях. На всех представленных этапах синтеза белка (биомишени) возможно использование лекарств, корригирующих процесс.

В связи с огромным количеством данных особое значение будет уделено информационным ресурсам (информатиком).

Биоинформатика – использование вычислительной техники, математики и информационной теории для анализа и моделирования молекулярно-биологических систем, в особенности систем, состоящих из генов, нуклеиновых кислот, белков и метаболитов. Хемоинформатика – применение методов информатики для решения химических проблем. Прогноз физико-химических свойств молекул (в частности, липофильности, водорастворимости). Биофармацевтическая информатика – создание баз данных фармакокинетиче-

ских параметров лекарств и их лекарственных форм.

Получение сведений о фармакологических свойствах веществ возможно при проведении их скрининга. Это оптимизированная конвейерная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (> 10 000) проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе: она включает исследования *in vitro*, *in vivo*, *in silico* и в зависимости от производительности подразделяется на низко- (10 тыс. – 50 тыс. образцов), средне- (50 тыс. – 200 тыс. образцов) и высокопроизводительную (200 тыс. – 500 тыс. образцов).

Значительное развитие получают такие компьютерные методы, используемые в конструировании лекарств, как: а) молекулярное моделирование; б) виртуальный скрининг; в) дизайн новых лекарственных препаратов *de novo*; г) оценка свойств «подобия лекарств»; д) моделирование связывания лиганд-мишень; е) конценсусные модели.

Развитие получают оба варианта совместного использования высокопроизводительного скрининга и молекулярного моделирования:

1) *Последовательный итеративный скрининг*. На каждом шаге процедуры используется сравнительно небольшой набор лигандов; по результатам скрининга строится модель, объясняющая связь между структурой и активностью. Модель используется для выбора следующего набора лигандов для тестирования; 2) *«Разовый» скрининг*. На каждом шаге модель строится по обучающей выборке и используется для предсказаний на тестовой выборке. При этом будут использоваться две различные стратегии скрининга: диверсификационный – привлечение наиболее непохожих друг на друга лигандов с целью охватить как можно большую область химического пространства и сфокусированный – использование библиотеки родственных соединений, полученных методом комбинаторной химии, что позволяет выбрать более оптимальный вариант лиганда.

Наши представления о типах инновационных препаратов вряд ли существенно изменятся. Как и сейчас это будут: 1) препараты сегмента first-in-class (то есть первый препарат с данным механизмом действия); 2) препараты сегмента next (best)-in-class, то есть следующий (лучший) среди лекарств с одним и тем же механизмом действия; 3) средства доставки (таргетные препараты): антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы).

Большие надежды возлагаются на биотехнологические препараты, созданные на основе сложных белковых молекул (цитокины, другие эндогенные регуляторы функций, ферменты). Это средства таргетной терапии, производимые на основе моноклональных антител, гормонов (в основном инсулин), гемопоэтических ростовых факторов (преимущественно пролонгированного действия), иммуномодуляторов. Кроме того, важное место останется за препаратами, снижающими уровень холестерина в крови, и другими средствами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Мозг и разум – последний великий рубеж наук о жизни. Привлекательными для фармацевтических компаний является и разработка когнитивных «энхансеров» – препаратов, которые позволяют искусственно (фармакологически) усиливать когнитивные способности человека.

Не исключена возможность появления на рынке и механических лекарств. В настоящее время разработка наноматериалов и медицинских приборов на их основе для терапии заболеваний охватывает практически все направления медицины (кардиология, неврология, эндокринология,

пульмонология, онкология и т. д.). Наиболее интересными, на наш взгляд, является наноустройства, в которых предусмотрен переход от отдельных элементов и их сборки до включения в один прибор сенсорной, логико-аналитической, передвижной и исполнительской функций. На их основе возможно создание микроробота (врача), в котором будут сочетаться функции диагноста, терапевта и хирурга. Они будут передвигаться в кровеносной, лимфатической или других системах человека. Уже созданы образцы таких роботов, и их называют ассемблерами или репликаторами. Их функциональные узлы имеют размеры около 1 мм и есть надежда на уменьшение их до микронного и субмикронного уровней. Собираются они будут из наночастиц общим размером 0,5–3 мкм (три микрона – минимальная величина капилляров). Нанороботы, которые будут находиться в тканях, могут иметь размер от 50 до 100 мкм, а те, которые будут предназначены для функционирования в бронхах, могут быть еще больше. Они будут сконструированы на базе углерода, так как его производные обладают значительной прочностью и химической инертностью. Их использование, порядок, срок работы и вывода из организма будут зависеть от конкретных задач. Основными источниками энергии питания нанороботов будет глюкоза или аминокислоты человеческого организма. Управление нанороботами будет осуществляться акустическим путем или по командам компьютера. Таким способом будут созданы аналоги эритроцитов, тромбоцитов, иммунных клеток, соответственно респирициты, клотоциты и микрофагоциты.