



Унікальний «перекладач»

Процес пошуку нових більш ефективних ліків у наш час здійснюється великими науковими колективами, що складаються з біологів, фармакологів, лікарів та хіміків. З огляду на це виникла необхідність у створенні «перекладача» біохімічної та фармакологічної інформації на мову структурних формул. Таку роль взяла на себе під-дисципліна органічної хімії, що сформувалася останніми десятиріччями й отримала назву «медична хімія»

ВЕЛЬМИ ВАЖЛИВА ЗАДАЧА

Основною задачею медичної хімії (*medicinal chemistry*, від англ. *medicine* — ліки) є створення сполучень із завданою фізіологічною активністю, так званий раціональний драг-дизайн, стратегію якого можна умовно розділити на три стадії: 1) пошук або «конструювання» сполучень-лідерів; 2) оптимізація сполуки-лідера; 3) розробка ЛЗ.

Сполука-лідер — це хімічна сполука, котра має бажану, цікаву, але не оптимальну активність, тобто структурний прототип майбутнього ЛЗ. На першому етапі задача створення ЛЗ зводиться саме до того, щоб знайти його прототип, якщо, звичайно, його не було виявлено випадково.

Для пошуку сполуки-лідера необхідно знати її біомішень, тобто молекулу в організмі людини, на яку майбутній ЛЗ має впливати при зв'язуванні. У більшості випадків за таку мішень слугує білок (переважно рецептор або фермент), але це може бути й молекула ДНК, а також інші важливі біомолекули. Стратегія пошуку сполуки-лідера залежить від того, що відомо про її біомішень, а також від того, що відомо про структуру тих лігандів, які з нею зв'язуються.

У ПОШУКАХ ЛІДЕРА

Існує кілька можливих варіантів такого пошуку. Якщо досліднику нічого невідомо — ані про структуру біомішені, ані про структуру ліганду, тоді для пошуку сполуки-лідера використовують метод комбінаторної хімії (синтез бібліотек сполучень та їх тестування). Фактично це є те саме, що робили й раніше, тільки на новому — технологічному, машинному рівні. Хіміки синтезують паралельно багато тисяч речовин й швидко тестують їх щодо біомішені із застосуванням сучасної робототехніки.

Якщо структура мішені є відомою, а структура її ліганду невідома, вчені застосовують підхід, що має назву дизайн *de novo*, за якого створюється віртуальна просторова модель молекули-мішені (3D-модель), у тому числі тієї порожнини в ній, з якою має зв'язуватися ЛЗ. Потім здійснюють віртуальне суміщення цієї порожнини з різними молекулами, що є кандидатами на роль лідера, — так званий докінг (від англ. *docking* — стикування). Ця ситуація вигідно відрізняється тим, що речовини для такої процедури синтезувати не обов'язково, їх можливо моделювати (!). Таким чином підбирають структуру певного геометричного розміру, яка добре «пасує» до мішені.

У тому випадку, коли структура ліганду є відомою, а про мішень ми нічого або майже нічого не знаємо, лідером обирають сам ліганд.

Звичайно, ситуація набагато спрощується, якщо у своєму розпорядженні ми маємо структури як біомішені, так і ліганду, який на неї діє. Дослідник завчасно знає, для якого класу речовин йому слід здійснювати докінг, й фактично модифікує в порожнині мішені структуру ліганду. Такий спосіб має назву «структурно обґрунтований дизайн».

ЩОБ ЗМЕНШИТИ КІЛЬКІСТЬ СИНТЕЗІВ

Коли сполуку-лідера знайдено, розпочинається другий етап конструювання майбутнього ЛЗ — оптимізація. Треба так змінити цю сполуку, щоб вона мала необхідну активність, селективність, відповідну розчинність, а також не була токсичною. Звісно, це потребує змін у її структурі. На практиці хіміки синтезують структурні аналоги сполуки-лідера й тестують їх з метою визначення певної фізіологічної активності. Головною проблемою на цій стадії є те, що теоретично кількість можливих аналогів може бути величезною.

Це, в свою чергу, означає, що й у даному випадку слід застосувати раціональний підхід, адже він дозволяє передбачити те, які саме аналоги необхідно синтезувати. Для цього також можна використати комп'ютерне моделювання, тобто докінг невеликої кількості аналогів сполуки-лідера з відомою активністю. Таке моделювання дозволяє зрозуміти, як розташовані хімічні групи одна відносно одної, що є важливим для зв'язування з мішенню, й відповідно зменшити кількість роботи хімікам щодо синтезу аналогів.

КОЛИ ДОКІНГ Є НЕМОЖЛИВИМ

Давнішня мрія вчених — знайти кількісний взаємозв'язок між структурою речовини та його властивостями й виразити його у вигляді математичного рівняння — є майже реалізованою. Мова йде про метод QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), що виник завдячуючи багатолітній роботі вчених на стику органічної хімії, математичного моделювання та комп'ютерної хімії. Застосування саме цього методу є ефективним у створенні математичної моделі у тому випадку, коли докінг є неможливим через відсутність відомостей про структуру мішені. Для цього в методі QSAR використовують так звані дескриптори хімічної структури.

Дескриптор — це число (або математичний параметр), яке характеризує найважливіші прояви структури органічної сполуки. В принципі будь-яке число, котре можна розрахувати на підставі структурної формули (молекулярна маса, кількість певних атомів, хімічних зв'язків або груп, молекулярний об'єм тощо), може виступати як дескриптор.

НА ЗАВЕРШАЛЬНОМУ ЕТАПІ

Завершальним етапом створення ЛЗ є його так звана розробка. Оптимізованого лідера ще більше поліпшують таким чином, щоб він став максимально зручним для клінічного застосування й набув необхідних фармакокінетичних характеристик. Важливим методом цього етапу є так звана ізостерична або біоізостерична заміна. Термін «ізостери» було введено ще на початку ХХ ст. американським хіміком, лауреатом Нобелівської премії Ірвінгом Ленгмюром. Так він назвав «молекули або іони, що містять однакове число атомів та мають однакову кількість й розташування електронів». Відповідно, ізостерична заміна в конструйованому ЛЗ — це заміна атома чи групи на схожу за розміром або валентністю. Якщо при цьому фізіологічна активність зберігається, то таку заміну називають біоізостеричною. Цікаво зазначити, що термін «біоізостер» належить і до сполучень, які одержують шляхом заміни на зовсім «несхожі» групи, але із збереженням біологічних властивостей. За допомогою біоізостеричної заміни дослідникам вдається, наприклад, зменшити токсичність активної сполуки, підвищити її стійкість до дії ферментативних систем організму тощо.

Такою є загальна стратегія сучасного створення нових ЛЗ. Звичайно, не зникнуть й традиційні методи пошуку, однак інтелектуально привабливість раціонального драг-дизайну, а також успіхи молекулярної біології, завдячуючи яким стає відомою все більша кількість біомішеней, сприяли тому, що значна частина світової спільноти хіміків-органіків надала перевагу синтезу структур із заздалегідь передбаченими властивостями. Отже, медична хімія довела, що є успішним «перекладачем» фармакологічної інформації на мову структурних формул, оскільки її здобутки дозволяють значною мірою скоротити як терміни, так і витрати на пошук та впровадження нових ЛЗ, тому вона продовжує зміцнювати свої позиції у світовій фармацевтичній науці.

Підготував Руслан Примака, канд. хім. наук

Ф-гель®

Ketoprofen /гель, 30 г

Біль у м'язах і суглобах, спричинений травмами або ушкодженнями

ТРИВАЛИЙ РУХ БЕЗ ПЕРЕШКОД І БОЛЮ



✓ Знеболюючий

✓ Протизапальний

Активна дія
на стадіях
запальної реакції:

На ранній стадії
(судинній фазі)

На пізній стадії
(клітинній фазі)



Склад: діюча речовина: кетопрофен; 1 г гелю містить кетопрофену 25 мг, допоміжні речовини: етанол (96%), метилпарабен (Е 218), карбонер 980, тринатанін, олія лавандова, олія нирогова, вода очищена. **Лікарська форма. Гель. Фармакотерапевтична група.** Істеродні протизапальні препарати для місцевого застосування. Кетопрофен. Код АТХ: М02А А13. **Протипоказання.** Бірючі реакції гіперчутливості, наприклад симптоми бронхіальної астми, алергічний риніт або кропив'янка, що виникли при застосуванні кетопрофену, фенорфібу, парапрофенової кислоти, ацетилсалicyлової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів; гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини, наявність в анамнезі шкірних проявів алергії при застосуванні кетопрофену, фенорфібу, парапрофенової кислоти; блокування ультрафіолетових (УФ) променів або лазерних засобів, реакції фотосенсибілізації в анамнезі; вплив сонячного світла, у тому числі непрямого сонячного проміння та ультрафіолетове опромінення в соларі протягом усього періоду лікування і ще 2-х тижнів після припинення лікування препаратом; ушкодження цілісності шкіри (пошкодження, висипання, екзема, травми, шкірні інфекції). **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15 °С до 25 °С. **Упаковка.** По 30 г у тубі; по 1 тубі у папці-категорії відпуску. За реєстраційним номером: РН №14/0559/01 від 18.07.2016. Інформація приведена в скороченій, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА ТРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02095, м. Київ, вул. Бористинська, 15. **Дарниця**