

# Драг-дизайн — современный уровень создания новых лекарств



Для лечения многих болезней все еще не создано эффективных лекарств. Это не случайно, ведь путь молекулы-кандидата на фармацевтический рынок занимает десятки лет, а создание одного препарата может стоить сотни миллионов долларов. Успехи молекулярной биологии и современные методы компьютерного моделирования могут ускорить и удешевить этот процесс

## ПЛОДОВОРНЫЙ ДИАЛОГ

В последнее время активно развивается индустрия направленного конструирования новых лекарственных препаратов, получившая название «драг-дизайн» (*drug* — ЛП, *design* — проектирование, конструирование). Драг-дизайн поднялся на качественно новый уровень, когда разработка новых лекарственных соединений стала результатом плодотворного научного диалога между биологами и химиками. Ускорение этому процессу придало развитие молекулярной биологии, в частности, расшифровка генома, методика клонирования генов, кодирующих терапевтически важные биологические мишени, и возможность экспрессировать их белковые продукты. Один из наиболее ранних и самых важных этапов драг-дизайна — выбрать правильную мишень, воздействуя на которую можно специфическим образом регулировать одни биохимические процессы, по возможности не затрагивая при этом другие.

## ВЫБОР МИШЕНЕЙ

Мишенью называют макромолекулярную биологическую структуру, связанную с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию. Наиболее часто встречающиеся мишени — рецепторы и ферменты. Лекарство — это химическое соединение, как правило, низкомолекулярное, которое специфически взаимодействует с мишенью и определенным образом модифицирует ее клеточный ответ. Биохимическая классификация исследуемых в настоящее время молекулярных фармацевтических

мишеней в численном соотношении выглядит следующим образом: 45% — рецепторы, 28% — ферменты, 11% — гормоны и факторы, 5% — ионные каналы, по 2% приходится на ДНК и ядерные рецепторы, а для 7% лекарств мишени все еще неизвестны. Если в качестве мишени выступает рецептор, то в качестве лекарства чаще всего — лиганд, то есть соединение, которое специфически взаимодействует с активным центром рецептора. По типу модификации клеточного ответа лиганды делят на три группы: положительные агонисты — усиливают ответ; нейтральные агонисты — связываются с рецептором, но не изменяют клеточный ответ; антагонисты — понижают ответ.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА ЛИГАНДОВ

Степень взаимодействия лиганда с мишенью измеряют аффинностью, или сродством. Аффинность равна концентрации лиганда, при которой половина мишени связана с лигандом. Биологической же характеристикой лиганда является его активность, то есть та концентрация лиганда, при которой клеточный ответ равен половине максимального. Когда мишень уже найдена и проверена на валидность, начинаются непосредственные исследования, результатом которых являются многочисленные структуры химических соединений, лишь немногим из которых суждено стать лекарствами. В качестве стартового набора лигандов, исследуемых на способность связываться с мишенью, обычно используют так называемые библиотеки соединений, которые поставляют на коммерческой основе специализированные компании, или содержащиеся в арсенале крупных фармацевтических компаний. Такие библиотеки и базы данных (например, PubChem, ChEMBL, ZINC) содержат десятки миллионов химических соединений. Но даже этого недостаточно для тестирования всех возможных вариантов. При этом проверить экспериментально, является ли каждая молекула лекарством от какой-либо болезни, практически невыполнимая задача. Химическое пространство всех возможных с химической точки зрения лигандов составляет  $10^{40}$ , в то время как с момента возникновения вселенной прошло примерно  $10^{17}$  с. Поэтому на возможную структуру лигандов накладывается ряд ограничений, которые существенно сужают химическое пространство, оставляя его, тем не менее, совершенно необъятным.

## СТРУКТУРА ОПРЕДЕЛЯЕТ СВОЙСТВА

Структурно похожие молекулы обычно обладают сходными биологическими свойствами. В этом заключается принцип молекулярного подобия. Степень похожести выражается коэффициентом Танимото, изменяющимся в диапазоне от 0 до 1. Если ничего не известно о трехмерной структуре мишени, прибегают к методикам создания новых соединений, используя информацию о структуре уже известных лигандов и данные об их активности. Основываясь на анализе корреляций между структурой известных соединений и их свойствами, можно предсказать структуру нового соединения, обладающего желаемыми свойствами, или же, наоборот, для известной структуры предсказать свойства. Причем этот подход используют как при модификации известных структур в целях улучшения их свойств, так и для поиска новых соединений на основе скрининга библиотек соединений. Случается, что найденный лиганд активно взаимодействует с мишенью, но в силу разных причин (например, токсичность или защита патентом), его невозможно использовать в качестве нового лекарства. В таком случае осуществляют поиск по подобию и если обнаруживают похожую молекулу, то у нее есть шансы впоследствии стать лекарством.

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

В наше время в драг-дизайне, как и в большинстве других наукоемких областей, продолжает возрастать роль компьютерных методов. Сейчас лекарства часто «изобретают» на компьютере, а потом уже проверяют экспериментально. Основные компьютерные методы, используемые в драг-дизайне: молекулярное моделирование, виртуальный скрининг, дизайн новых ЛП *de novo*, оценка свойств «подобия лекарству», моделирование связывания лиганд-мишень. Но даже современный уровень информационных технологий пока не позволяет разработать новый ЛП исключительно на компьютере (*in silico*). Основные преимущества, которые дают вычислительные методы в данном случае, это сокращение времени выпуска нового лекарства на рынок и снижение стоимости разработки.

## КАКИЕ МОЛЕКУЛЫ МОГУТ СТАТЬ ЛЕКАРСТВАМИ?

Есть множество причин, по которым перспективное на первый взгляд активное вещество может никогда так и не стать лекарством. Для сужения химического пространства создают условия подобия лекарству (*drug-likeness*). Чтобы стать лекарством, молекула должна удовлетворять эмпирически полученному «правилу пяти» Липинского: иметь менее пяти атомов-доноров водородной связи; обладать молекулярной массой менее 500; липофильность ( $\log P$  — коэффициент распределения вещества на границе раздела вода-октанол) не должна превышать 5; суммарно в молекуле должно содержаться не более 10 атомов азота и кислорода. Именно поэтому первичный отбор осуществляют с помощью

**Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (>10 000) проверяют на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой системе. Для процедуры скрининга очень важны эффективность, стоимость и время, потраченные на операцию. Как правило, скрининг проводят на роботизированных установках, способных работать в круглосуточном и круглогодичном режимах**

высокопроизводительного скрининга (*in vitro*) или его компьютерного (*in silico*) анализа — высокопроизводительного докинга. Молекулярный докинг — метод молекулярного моделирования, который позволяет предсказывать наилучшее положение молекулы относительно белка-мишени на основе использования их трехмерных структур и оценочных функций энергии взаимодействия молекул.

## ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (>10 000) проверяют на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой системе. Для процедуры скрининга очень важны эффективность, стоимость и время, потраченные на операцию. Как правило, скрининг проводят на роботизированных установках, способных работать в круглосуточном и круглогодичном режимах. Обычно в результате скрининга количество тестируемых соединений сокращается на 3–4 порядка. Соединения, для которых в процессе скрининга выявлена активность выше заданного значения, называются прототипами. Однако отобранным соединениям предстоит долгий путь, прежде чем некоторые из них станут настоящими лекарствами. Лишь те из них, которые сохраняют свою активность в модельных системах и удовлетворяют целому ряду критериев, получают статус предшественников лекарств, которые будут использовать для дальнейших исследований. При проведении скрининга можно выбрать две различные стратегии: диверсификационный скрининг и сфокусированный скрининг. Различие между ними заключается в составе используемых библиотек соединений. В диверсификационном варианте используют самые непохожие друг на друга лиганды с целью охватить наибольшую область химического пространства. При сфокусированном скрининге, наоборот, используют библиотеки родственных соединений, что позволяет выбрать оптимальный вариант лиганда. В масштабном проекте по созданию нового лекарственного препарата используют оба эти подхода последовательно — сначала диверсификационный для определения максимально различных классов удачных соединений, а потом — сфокусированный для оптимизации структуры этих соединений и получения рабочих прототипов.

## ОДНА НА МИЛЛИОН

Структуры прототипов, полученные в результате скрининга, далее подвергают разнообразным оптимизациям, проводимым в тесном сотрудничестве различных групп исследователей: молекулярных биологов, фармакологов, специалистов по компьютерному моделированию и фармацевтической химии. Роль скрининга заключается в сокращении на несколько порядков выборки прототипов. Скрининг, будь то лабораторный (*in vitro*) или компьютерный (*in silico*), — главная и наиболее ресурсоемкая процедура по выбору стартовых структур лекарств из библиотек доступных соединений. Выходные данные скрининга часто являются отправной точкой для дальнейшего процесса разработки лекарства. Из миллиона соединений с помощью высокопроизводительного скрининга выделяют 3–5 классов прототипов, химическая оптимизация которых дает 10 000 производных. После фармакологических исследований остается 100 веществ и только 10 из них подвергают доклиническому тестированию, а на уровень клинического тестирования выходит всего три молекулы, из которых при удачном стечении обстоятельств может родиться одно новое лекарство.

*Продолжение следует*

Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук, канд. биол. наук, профессор