

Что мы знаем о «суицидных ингибиторах»?

«Суицидные ингибиторы» — это еще одно, хотя и не так часто применяемое, название необратимых ковалентных ингибиторов, на основе которых созданы многие достаточно эффективные ЛС. Откуда же появилось такое странное название этих соединений и каковы особенности их действия?

ЦЕНОЙ СОБСТВЕННОЙ ЖИЗНИ

В медицине широко используют соединения, способные изменять активность ферментов, с целью регуляции скорости метаболических реакций и уменьшения синтеза определенных веществ в организме.

Подавление активности ферментов обычно называют ингибированием, однако этот термин не всегда корректен. Ингибитором следует считать вещество, вызывающее специфичное снижение активности фермента. А вот, например, неорганические кислоты и тяжелые металлы ингибиторами не являются, их следует рассматривать как инактиваторы, поскольку они снижают активность любых ферментов, то есть действуют неспецифично.

Можно выделить два основных направления ингибирования: по прочности связывания фермента с ингибитором (обратимое и необратимое) и по отношению ингибитора к активному центру фермента (конкурентное и неконкурентное).

При необратимом ингибировании происходит связывание или разрушение функциональных групп фермента, необходимых для проявления его активности.

Существует несколько типов связи лекарств с их молекулярными мишенями. По величине энергии взаимодействия между ингибитором и рецептором они располагаются следующим образом (в порядке убывания): ковалентная, электростатическая, водородная и гидрофобная. Ковалентная связь по этому показателю может превосходить другие в десятки, а то и сотни раз.

Многие из широко применяемых ныне эффективных препаратов являются необратимыми ковалентными ингибиторами. Прежде всего это противоинфекционные ЛС, хотя довольно часто их используют и при лечении болезней пищеварительного тракта, нарушений ЦНС и других заболеваний [1]. Механизм их действия заключается в том, что они блокируют функцию того или иного белка (чаще фермента, но иногда и рецептора) в нашем или чужеродном организме. Большинство таких ингибиторов связывается с белками за счет слабых

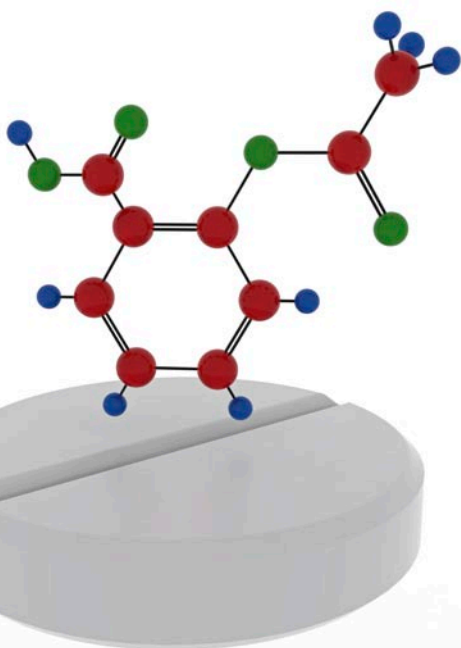
взаимодействий, но некоторые способны образовывать прочные связи, «выключая» свою мишень до конца ее «жизни», пусть и ценой собственной, поэтому они и получили образное название «суицидных ингибиторы» (*suicide inhibitors*). В результате такой фермент больше не способен функционировать, и клетка вынуждена синтезировать его новые копии.

«ЗАСЛУЖЕННЫЕ ВЕТЕРАНЫ»

Классическим представителем суицидных ингибиторов, который с полным основанием можно отнести к «заслуженным ветеранам» в области лекарственной терапии, является натрия салицилат. Этот препарат впервые был использован как противовоспалительное средство еще в 1875 г., однако он обладал ужасным вкусом и вызывал язвы ротовой полости и желудка. В 1897 г. Феликс Хоффман, работавший в лабораториях фирмы Bayer AG, используя метод ацетилирования, впервые получил образцы ацетилсалициловой кислоты в форме, пригодной для медицинского применения. Он стал первым в истории химиком, которому удалось получить салициловую кислоту в химически чистой и стабильной форме. Фирма Bayer зарегистрировала новый препарат под торговой маркой «аспирин» как противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее средство.

Как и в случае некоторых других препаратов, механизм его действия открыли только спустя много десятилетий. В 1971 г. британский фармаколог Джон Вейн установил, что ацетилсалициловая кислота подавляет синтез простагландинов и тромбоксанов. За это открытие в 1982 г. ему, а также С. Бергстрёму и Б. Самуэльсону была присуждена Нобелевская премия.

Не менее известным необратимым ковалентным ингибитором — «заслуженным ветераном» является пенициллин, открытый Александром Флемингом еще в 1928 г. Однако ученым понадобилось еще 15 лет, чтобы достаточно изучить и начать использовать этот препарат в качестве антибактериального ЛС, которое впоследствии спасло миллионы жизней во время Второй мировой



войны. Пенициллин нарушает синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с транспептидазой — ферментом, обеспечивающим первый этап сшивки пептидогликана, который является основным компонентом бактериальной клеточной стенки. При этом синтез бактериальной клеточной стенки блокируется, и многие бактерии погибают от разрыва клеточной мембраны под воздействием осмотического давления. В 1945 г. за открытие пенициллина и его терапевтического эффекта при лечении различных инфекционных заболеваний А. Флеминг, Э. Чейн и Х. Флори были удостоены Нобелевской премии.

Еще одним примером суицидных ингибиторов является ацикловир — один из самых известных препаратов с противовирусной активностью, особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса и ветряной оспы. Он является аналогом пуринового нуклеозид дезоксирибозина, нормального компонента ДНК, и был открыт во время широкомасштабного поиска противовирусного средства, начавшегося еще в 1974 г., а в 1988 г. его автор — американский фармаколог Гертруда Элайон стала лауреатом Нобелевской премии за разработку принципов создания препаратов, ориентированных на «молекулярные мишени».

НЕПРОСТЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Естественно, такие успехи вдохновили ученых на еще более активный поиск и изучение суицидных ингибиторов с целью разработки новых ЛС. Однако исследователям на этом пути пришлось столкнуться с весьма непростыми проблемами. Одна из них — фермент-мишень участвует сразу в нескольких метаболических каскадах. В этом случае препарат будет необратимо связываться с таким ферментом, выводя его из строя, нарушая процессы метаболизма, а на синтез новых копий фермента потребуется некоторое время, которое может составить от нескольких часов до нескольких суток, что чревато серьезными побочными эффектами. Поэтому необратимые ингибиторы следует применять лишь в тех случаях, когда фермент, подлежащий блокированию, не является многофункциональным.

Еще одной проблемой является низкая избирательность. Суицидные ингибиторы могут связываться не только с фермент-мишенью, но и с другими ферментами, близкими к выбранной мишени по структуре, что является нежелательным, поскольку сопряжено с возможными побочными эффектами, поэтому повышение избирательности — очень важная задача при разработке препаратов на их основе [2].



Многие из широко применяемых ныне эффективных препаратов являются необратимыми ковалентными ингибиторами

В процессе поиска новых необратимых ингибиторов имели место и случаи, когда эксперименты завершались неудачей. Так, например, при исследовании мышьяк-содержащих органических соединений, предназначенных для лечения трипаносомоза, выяснилось, что эти соединения необратимо ингибировали жизненно необходимые ферменты трипаносомы за счет образования связей между мышьяком в составе исследуемых веществ, и серосодержащими остатками фермента. Однако такие соединения оказались токсичными не только для трипаносомы, но и для организма человека [3].

Следует отметить, что в начале 70-х годов прошлого столетия энтузиазм в подобных исследованиях несколько уменьшился в связи с тем, что в научной литературе появились критические публикации по поводу обнаружения побочных эффектов у двух широко известных суицидных ингибиторов — парацетамола и фуроземида. Объяснением было то, что в процессе мета-

болизма в печени эти препараты образуют активные производные, формирующие ковалентные связи с ее белками [4]. Однако, как выяснилось позже, подобные единичные случаи не характерны для других представителей группы необратимых ингибиторов, а парацетамол и фуроземид до сих пор продолжают использоваться в клинической практике, несмотря на выявленную токсичность, с риском которой приходится мириться, учитывая высокую эффективность этих препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОДОЛЖАЮТСЯ

В настоящее время интерес к суицидным ингибиторам не только не угас, но и усилился, о чем свидетельствует всплеск публикаций, содержащих различные сведения о свойствах этих веществ [5]. Такие исследования могут привести в конечном итоге к созданию новых эффективных лекарственных препаратов лишь тогда, когда будут найдены необратимые ковалентные ингибиторы, обладающие высокой избирательностью и эффективностью, оптимальной продолжительностью действия, пониженным риском развития устойчивости к ним и минимальной вероятностью возможных побочных эффектов. Конечно, эти показатели должны быть заметно выше, нежели те, которые имеют у суицидных ингибиторов, уже нашедших свое применение в качестве активных веществ у вышеперечисленных и некоторых других препаратов, успешно используемых сегодня при фармакотерапии целого ряда заболеваний.

**Подготовил Руслан Примак,
канд. хим. наук**

*Список литературы находится
в редакции*