
ДИЗАЙН
ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ.
ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІДУ, ч. **2**

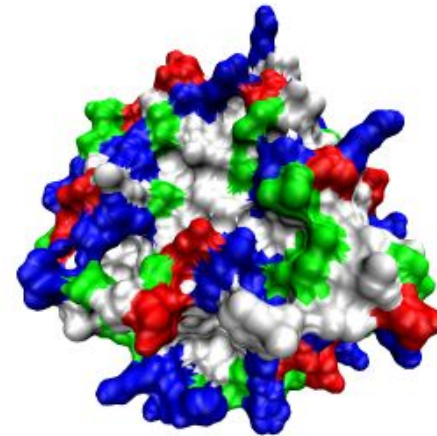
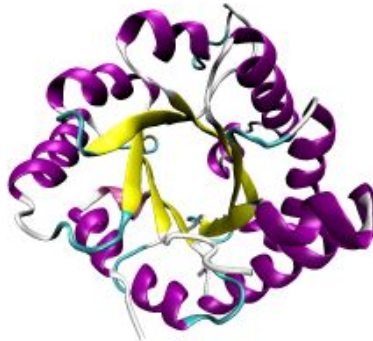
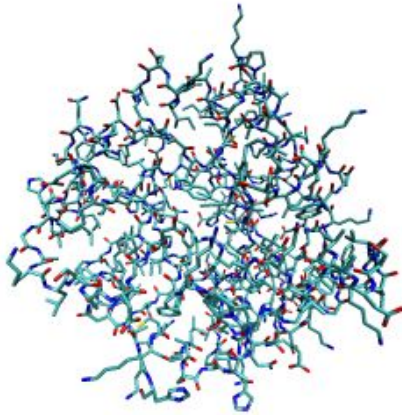
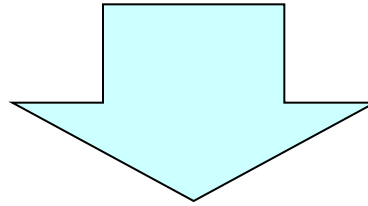
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Базується на детальних знаннях структури біологічної мішені, які можна отримати:

МЕТОДОМ РСА

ЯМР

МІКРОСКОПІЇ



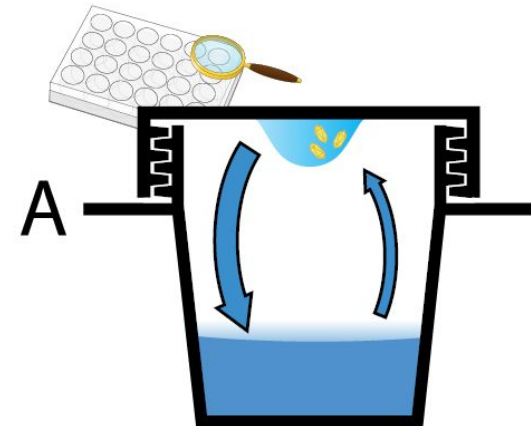
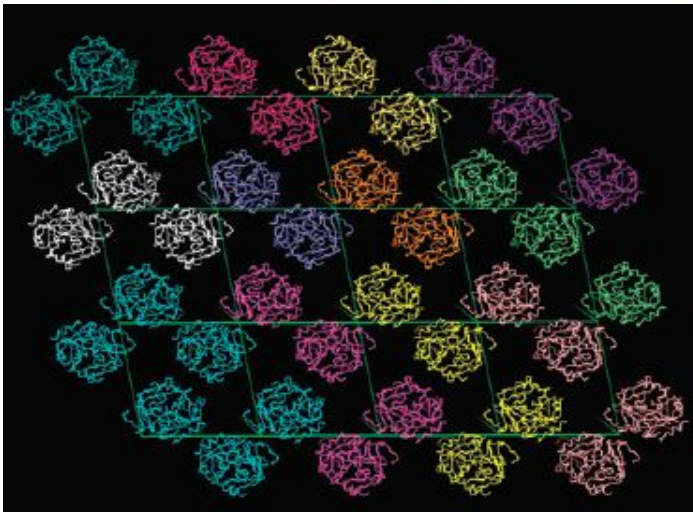
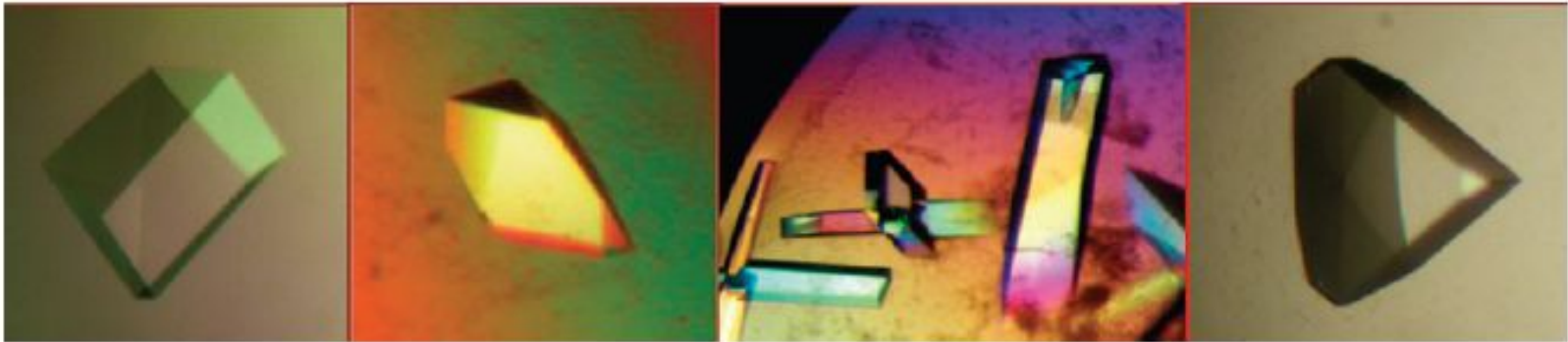
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (СОД)

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

- Визначення будови протеїнів методом рентгеноструктурного аналізу (міоглобін **1958**; гемоглобін **1963**; лізоцим **1965**)
- Комп'ютерні програми молекулярної графіки (**1966**)
- Заснування структурного банку даних протеїнів (**Protein Data Bank, PDB, www.rcsb.org**) (**1977**)
- Дизайн каптопрілу – першого лікарського засобу, відкритого завдяки СОД (**1977**)
- Бурхливий розвиток рентгеноструктурного аналізу та ЯМР як методів дослідження будови мішеней лікарських засобів (**1980**-ті роки)
- Розвиток комп'ютерної техніки та програмного забезпечення (**1980**-ті роки)
- Розробка методів віртуального скринінгу (докінгу) (**1990**-ті роки)
- **SAR** за допомогою ЯМР (**1996**)
- Розвиток структурної геноміки і протеоміки, методів одержання і очистки біомолекул – мішеней лікарських засобів

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

ВИРОЩУВАННЯ КРИСТАЛІВ – НАЙБІЛЬШ ТРУДОМІСТКИЙ ЕТАП



РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

The screenshot shows the RCSB Protein Data Bank website in a Microsoft Internet Explorer browser window. The browser's address bar displays the URL <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>. The website header includes the RCSB PDB logo and the text "An Information Portal to Biological Macromolecular Structures". A status bar indicates that as of Tuesday, Oct 12, 2010 at 5 PM PDT, there are 68562 structures in the database. The main navigation area features a search bar with a "Search" button and a link to "Advanced Search".

The page content is organized into several sections:

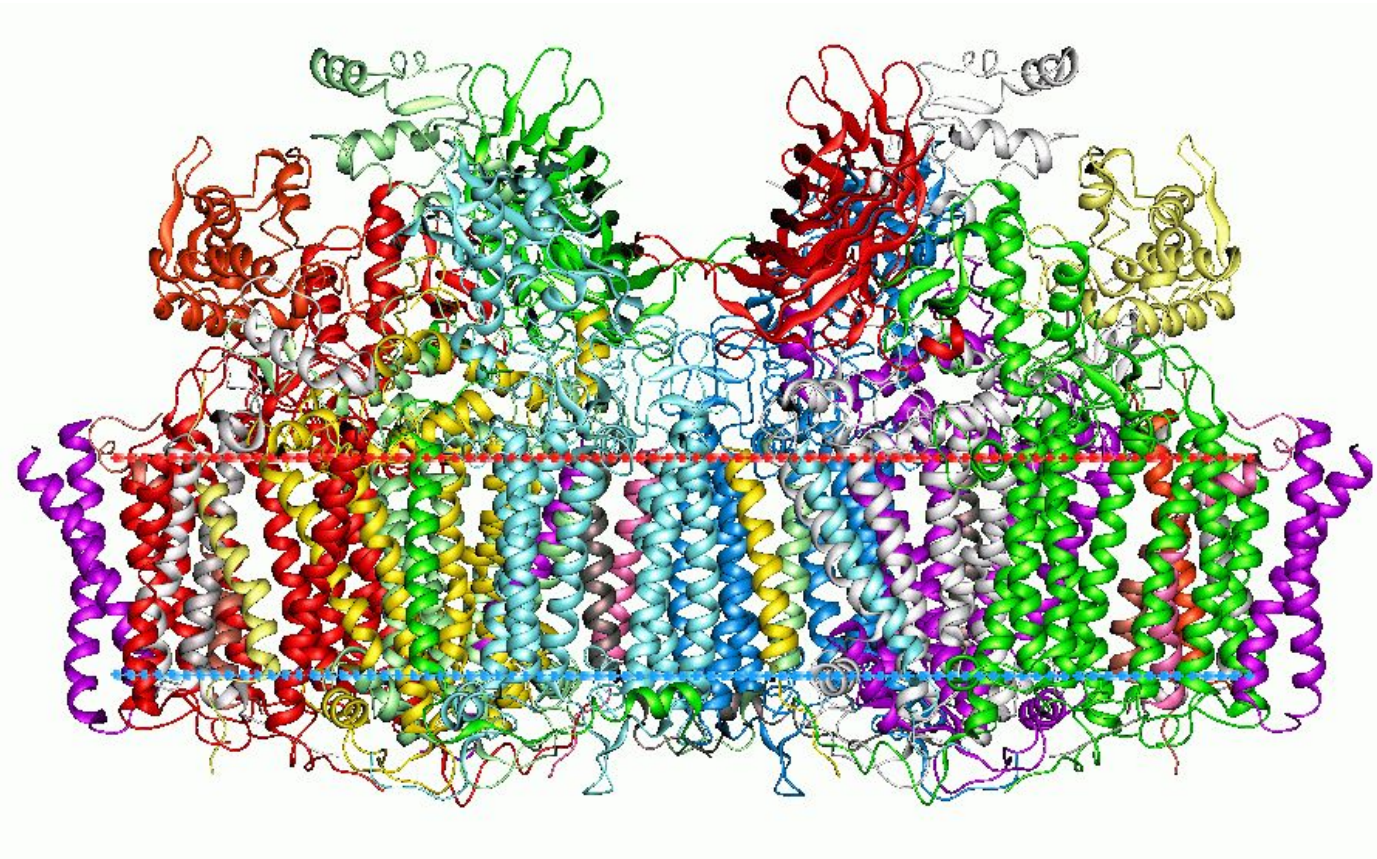
- Left Sidebar:** Contains three main categories: "MyPDB" (Login to your Account, Register a New Account), "Home" (News & Publications, Usage/Reference Policies, Deposition Policies, Website FAQ, Deposition FAQ, Contact Us, About Us, Careers, External Links, Sitemap, New Website Features), and "Deposition" (All Deposit Services, Electron Microscopy, X-ray | NMR, Validation Server, BioSync Beamline, Related Tools).
- Main Content Area:**
 - Section: A Resource for Studying Biological Macromolecules**

The PDB archive contains information about experimentally-determined structures of proteins, nucleic acids, and complex assemblies. As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data according to agreed upon standards.

The RCSB PDB also provides a variety of tools and resources. Users can perform simple and advanced searches based on annotations relating to sequence, structure and function. These molecules are visualized, downloaded, and analyzed by users who range from students to specialized scientists.
 - Section: Hide Welcome Message**
 - Section: Featured Molecules** (MotM Category View / Previous Features: Hide)
 - Structural View of Biology**: Includes a "Protein Synthesis" section with a "Molecule of the Month" feature.
- Right Sidebar:**
 - Section: Customize This Page**
 - New Features** (Hide): Includes a "Sitemap" and "Latest features released:" with a "Website Release Archive:" dropdown menu.
 - RCSB PDB News** (Hide): Includes "Weekly | Quarterly | Yearly" filters and a "2010-10-12 Categorized View of Molecule of the Month" section with a "Explore new Molecule of the Month feature categories." link and a list of "Latest Website Release", "Poster Prize Awarded at ECM", and "Analyze small molecule".

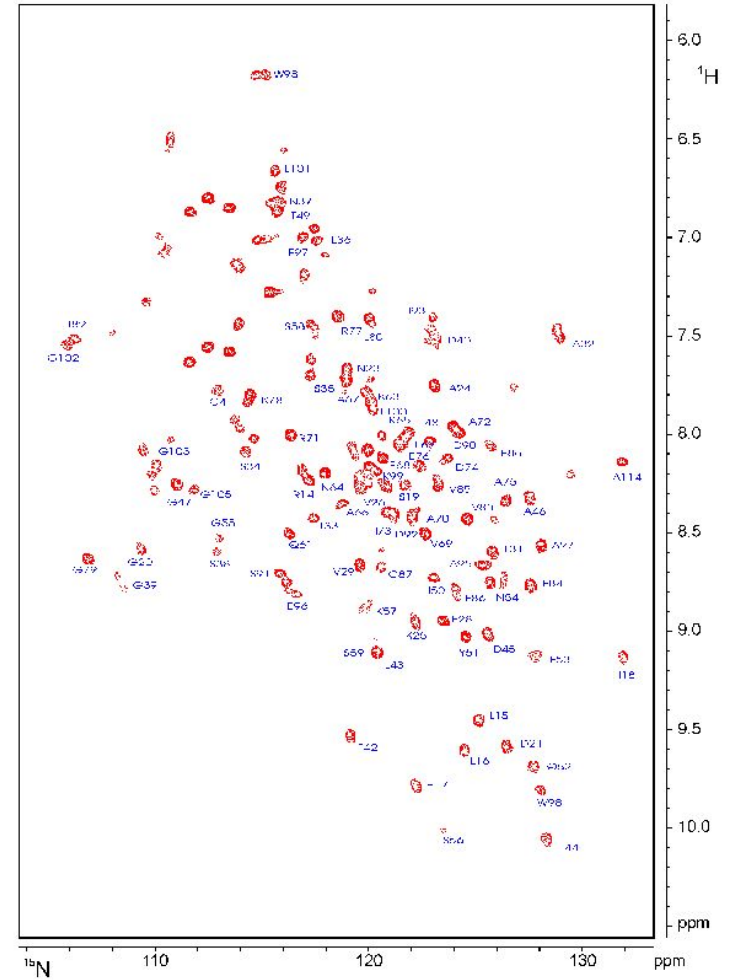
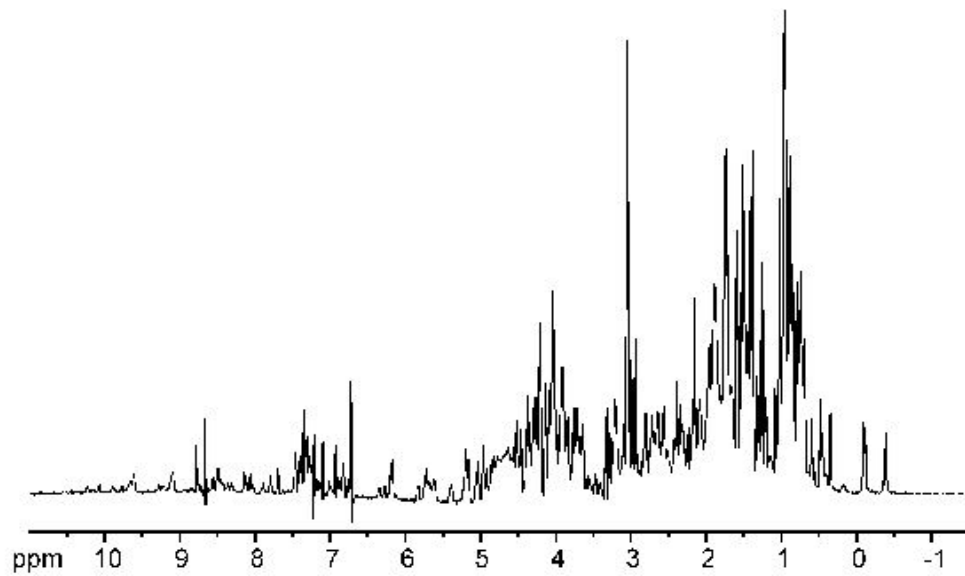
The browser's taskbar at the bottom shows the system tray with the date and time (11:47 PM), the language (EN), and several open applications including "Интернет" (Internet Explorer), "Модем МТС CNLI-680", and "MedChem".

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

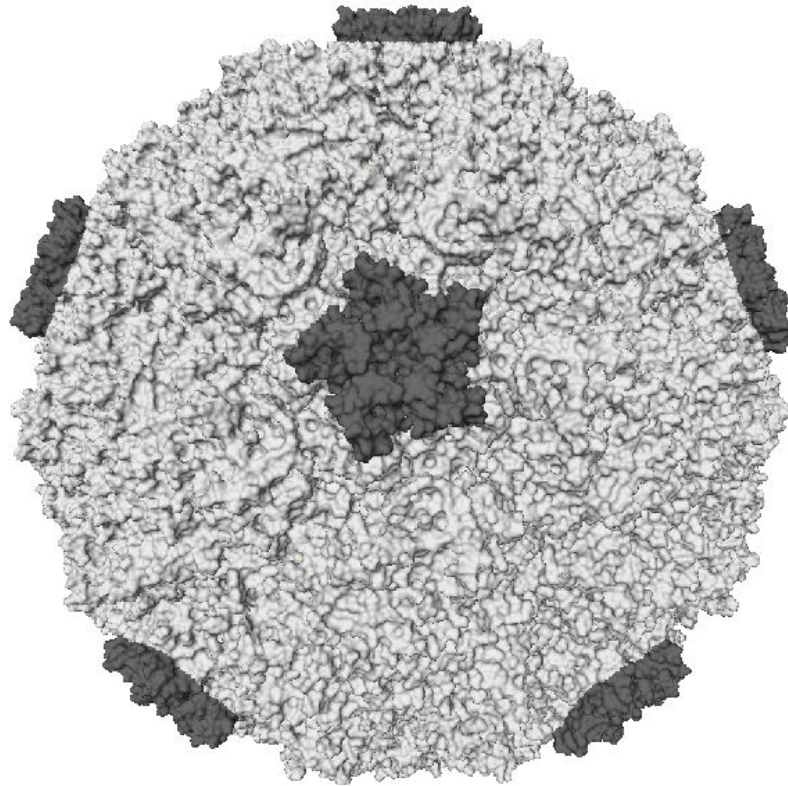


фотосинтетичний комплекс

ЯМР-ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ ПРОТЕЇНІВ

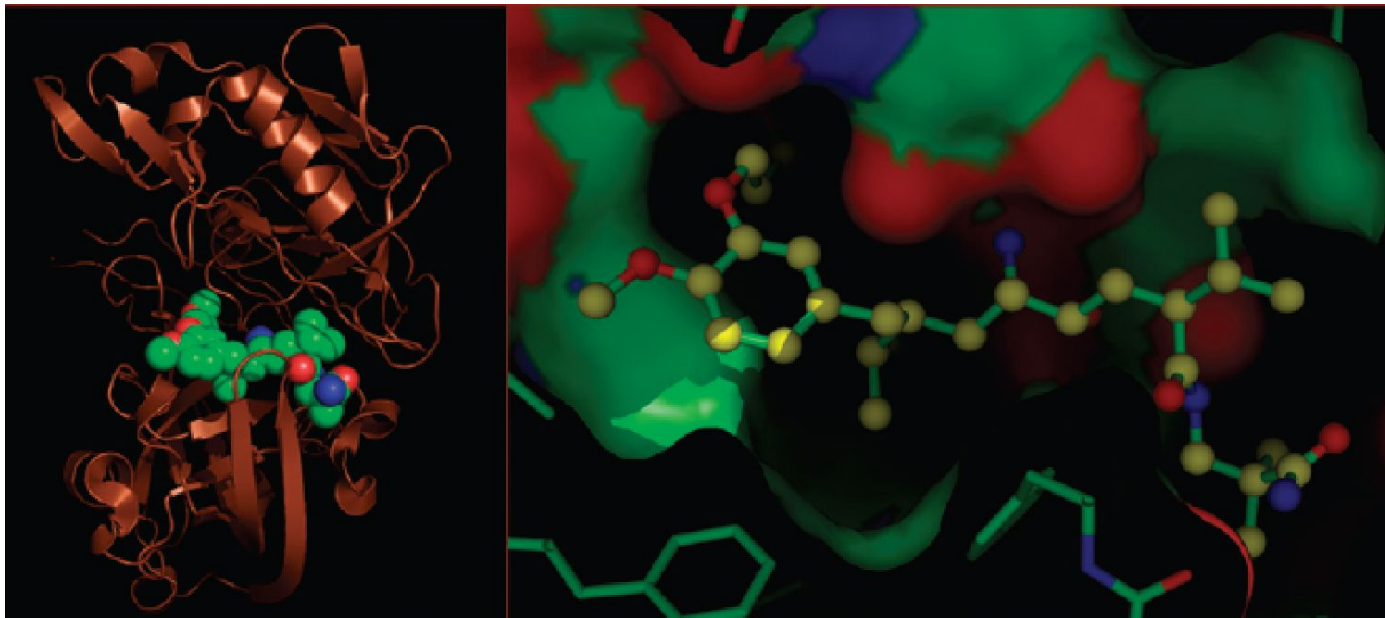


МІКРОСКОПІЯ

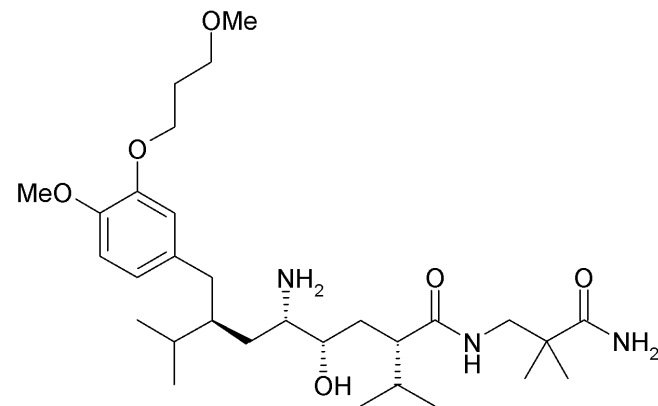


ріновірус

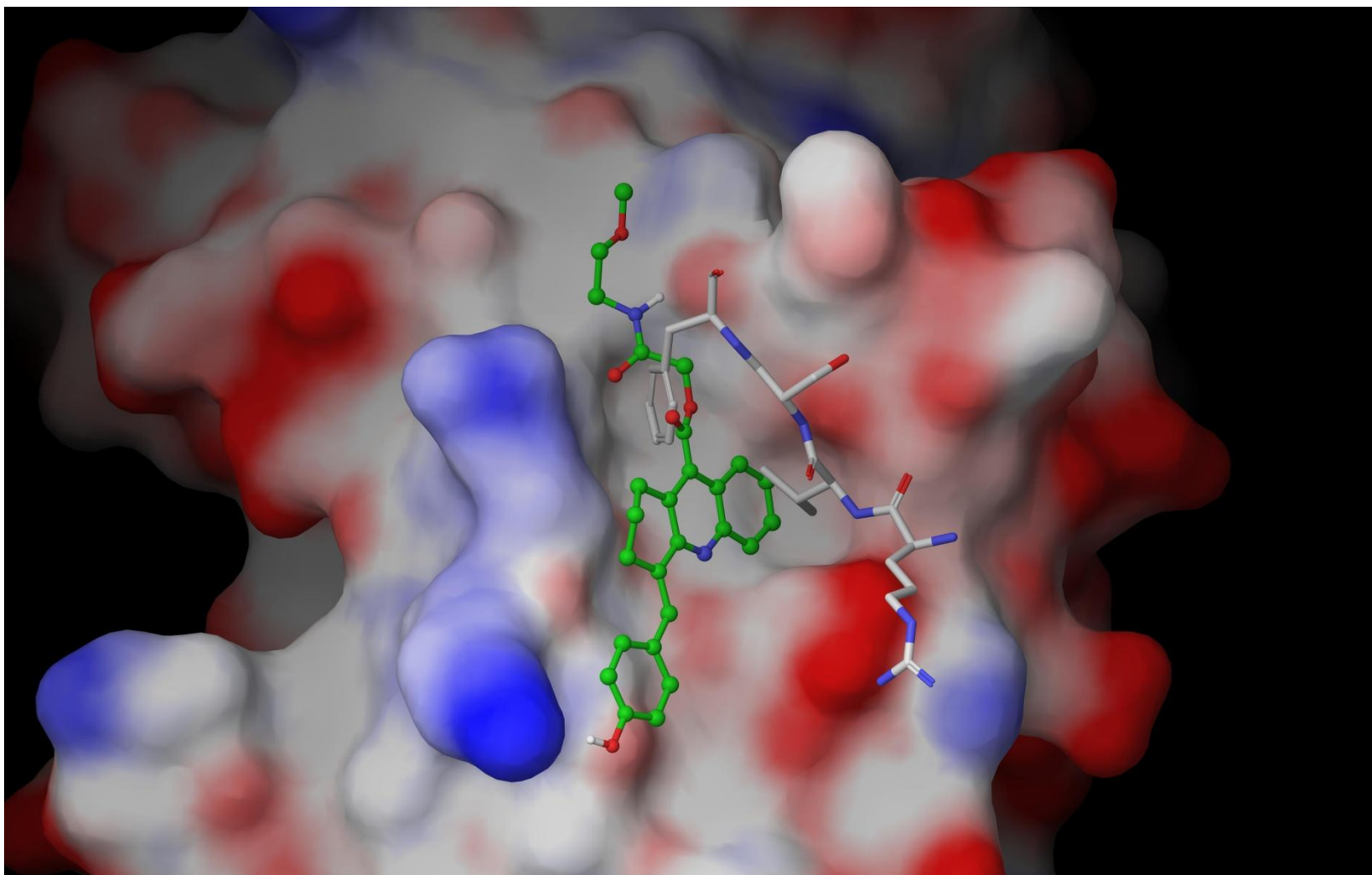
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



комплекс ренін-аліскірен

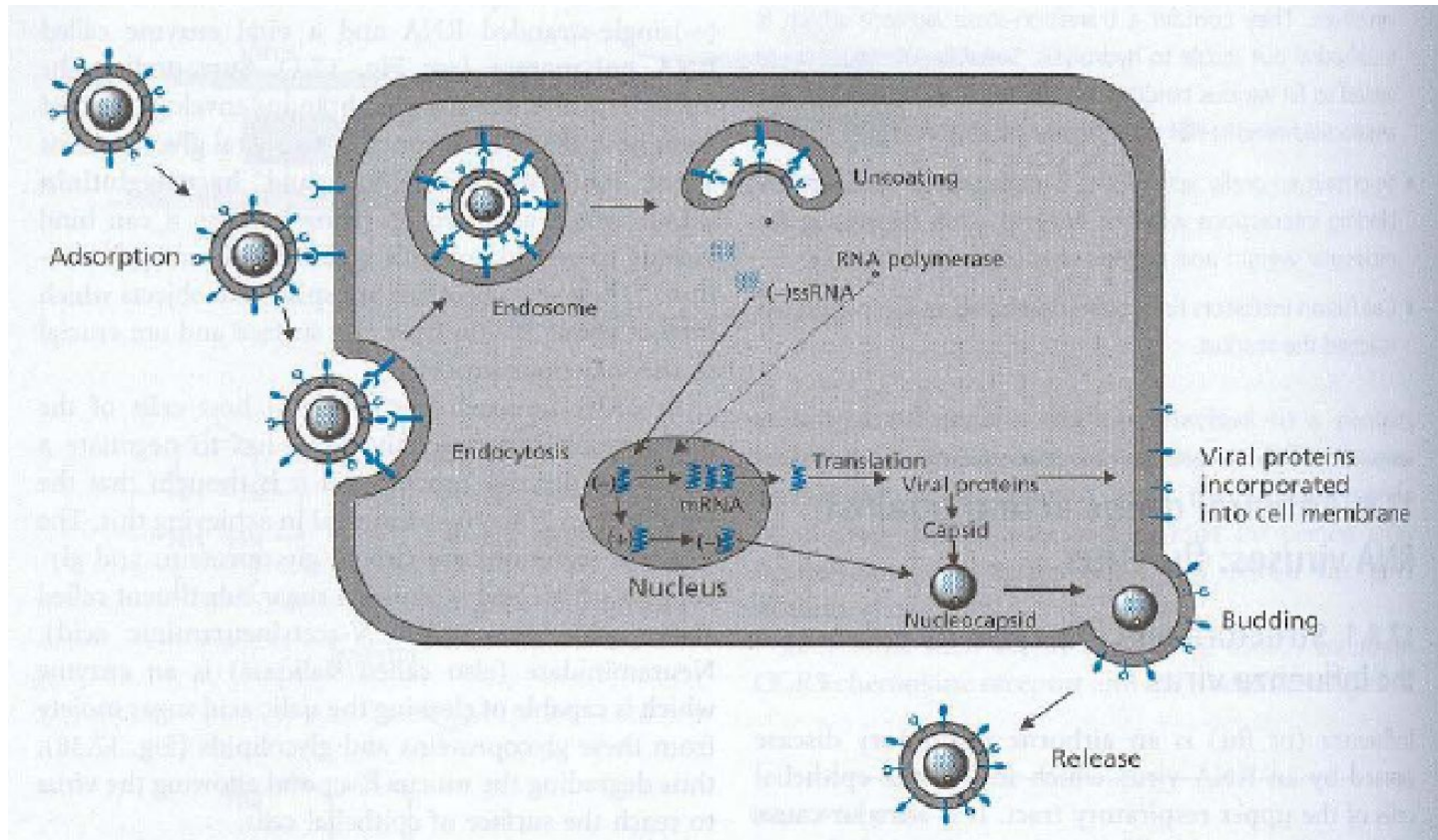


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



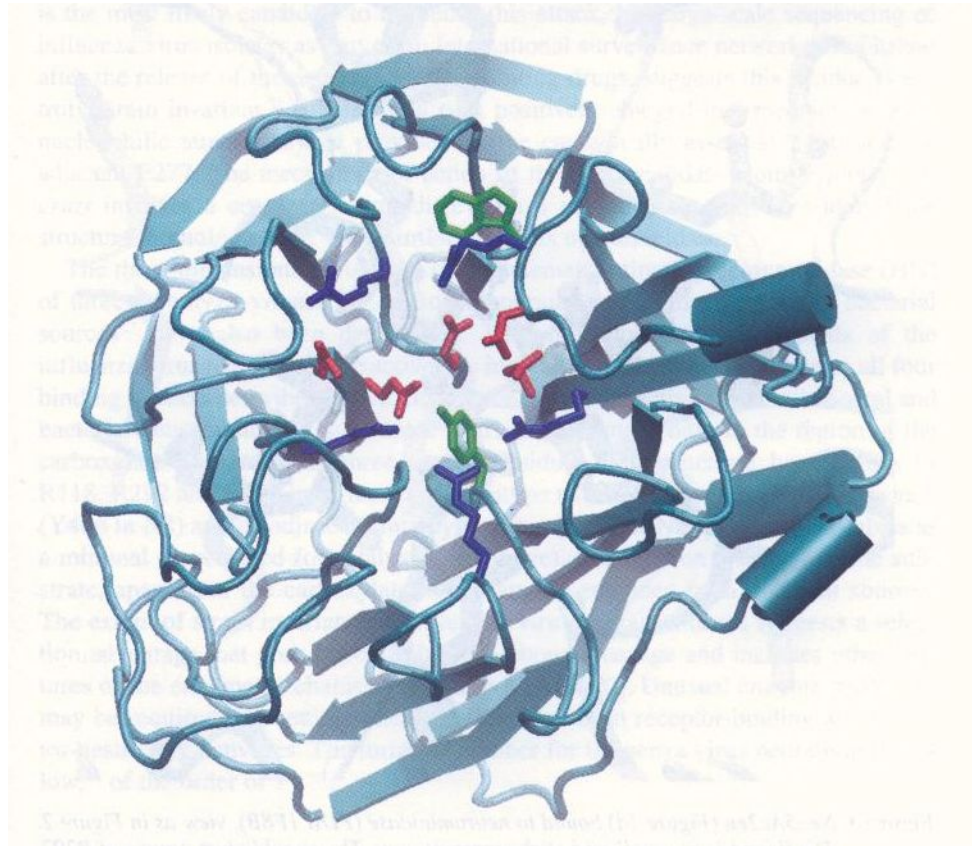
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПРИКЛАД – РОЗРОБКА ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ВІРУСУ ГРИПУ



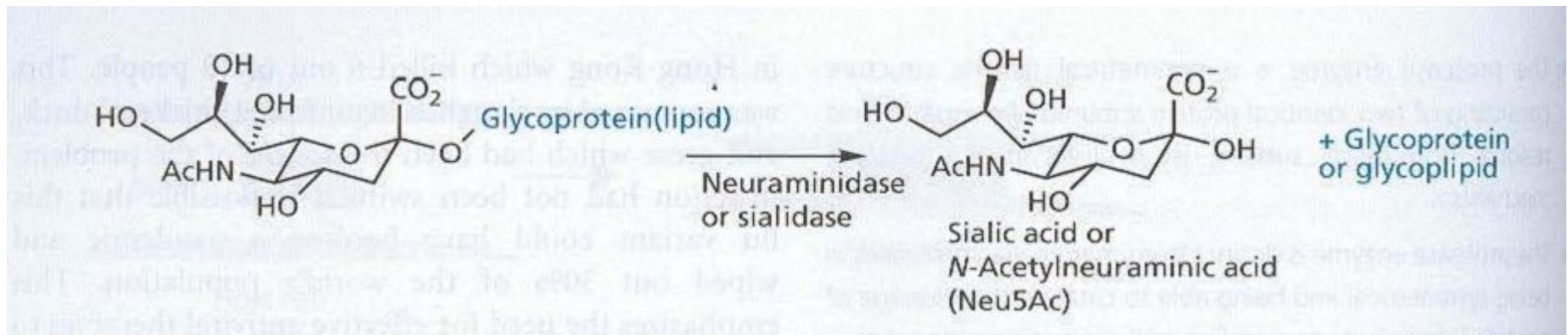
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

НЕЙРАМІНІДАЗА

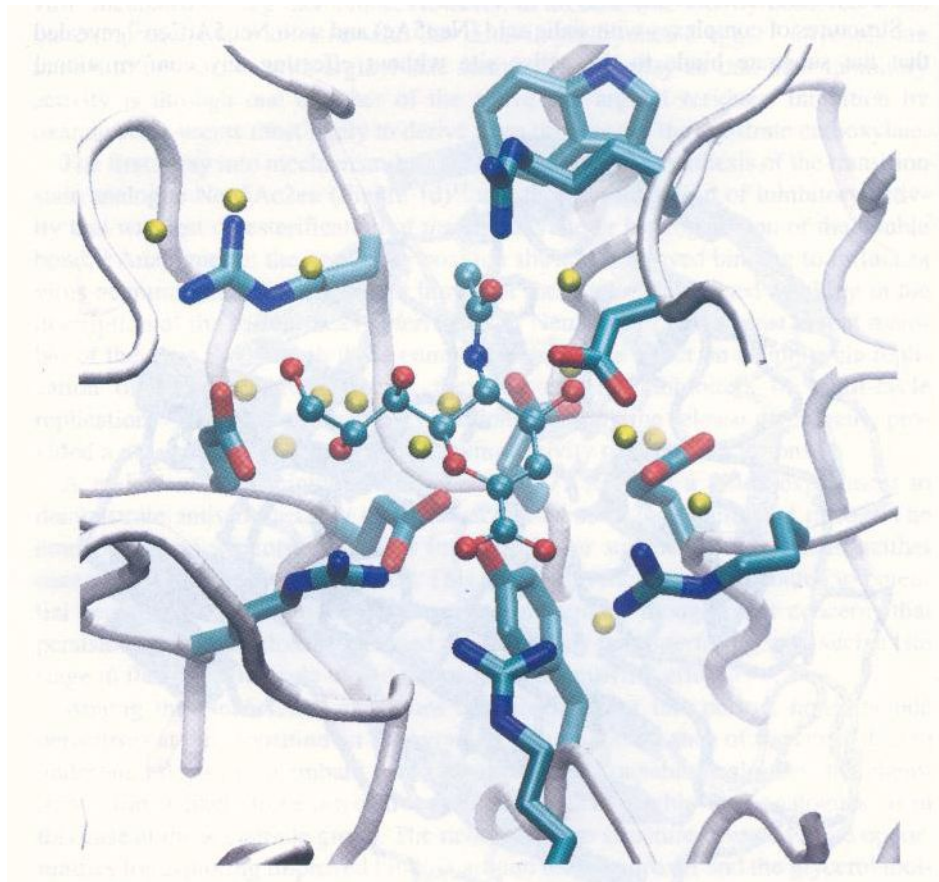


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

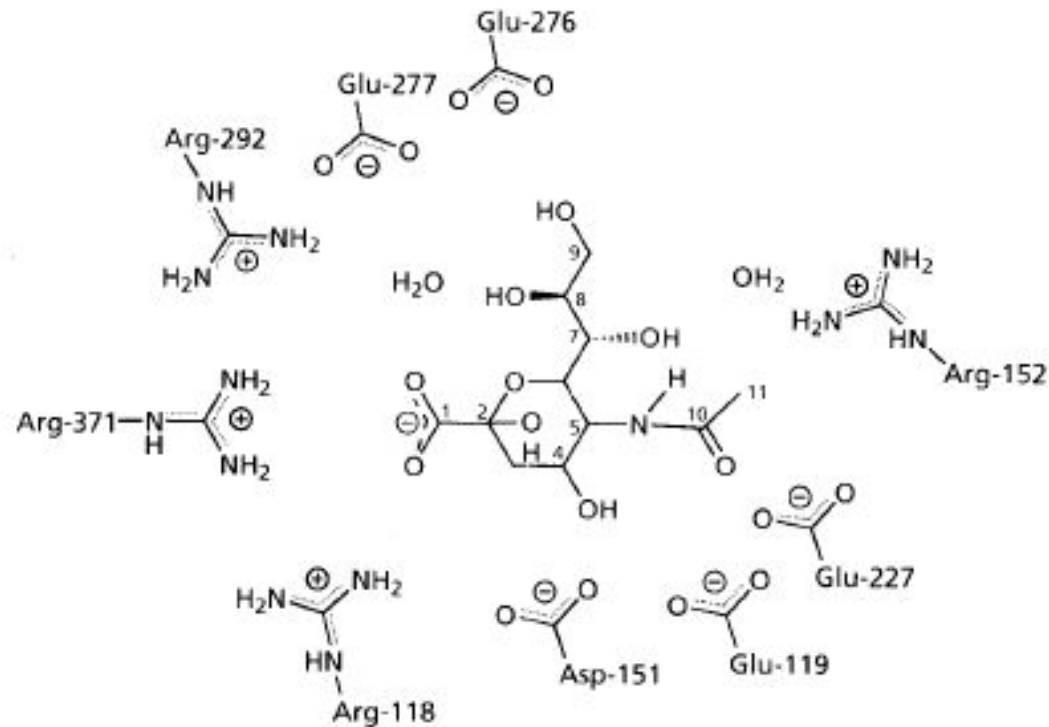
РЕАКЦІЯ, ЯКУ КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД
КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНАЗИ З ПРОДУКТОМ

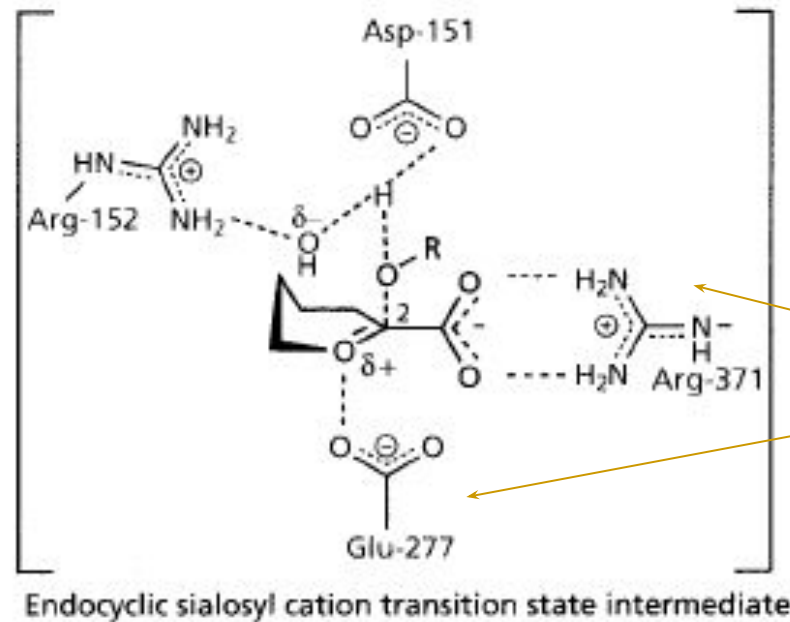


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНАЗИ З ПРОДУКТОМ



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

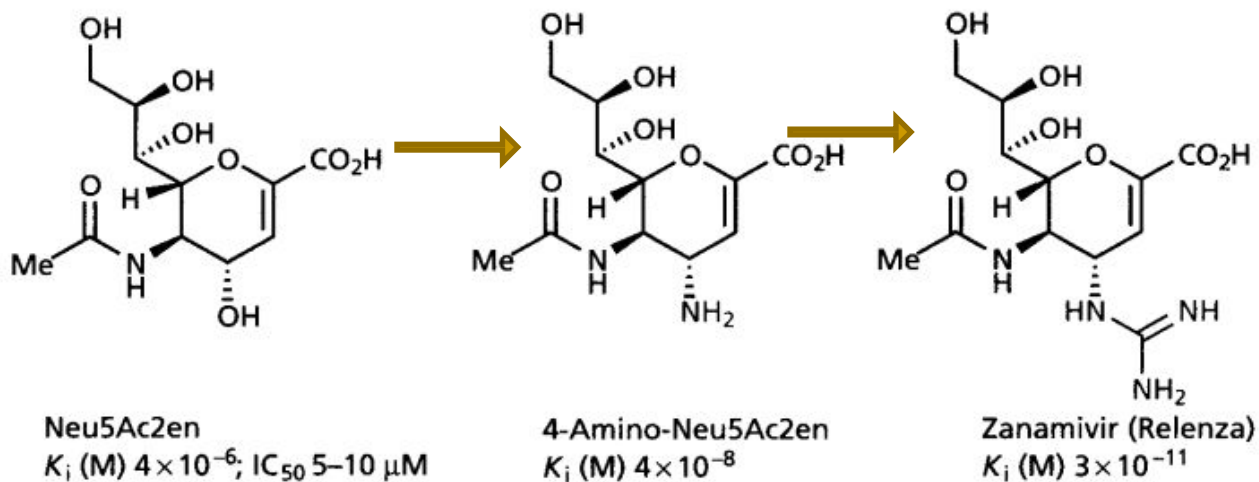
ПЕРЕХІДНИЙ СТАН РЕАКЦІЇ, ЩО КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



Сайт-
спрямований
мутагенез

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ – АНАЛОГИ ПЕРЕХІДНОГО СТАНУ (Glaxo Wellcome, Biota)

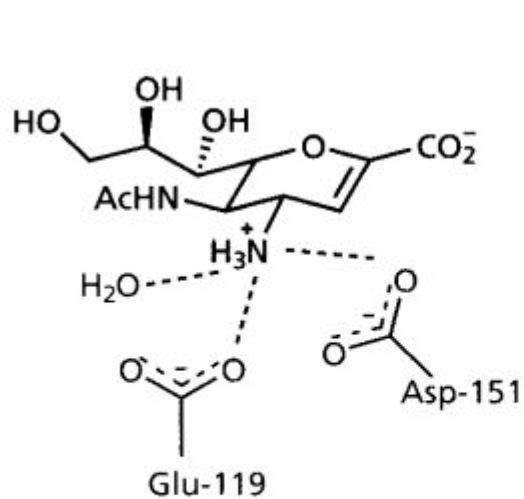


1969

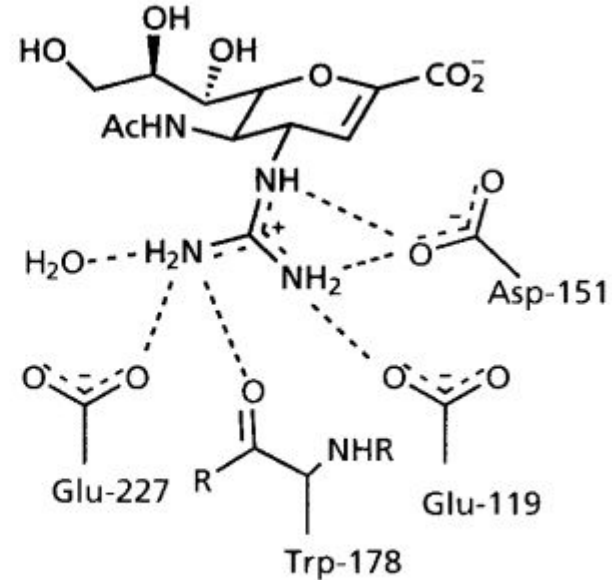
1999

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КОМПЛЕКСИ ІНГІТОРІВ З **NA** – ДАНІ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛІЗУ



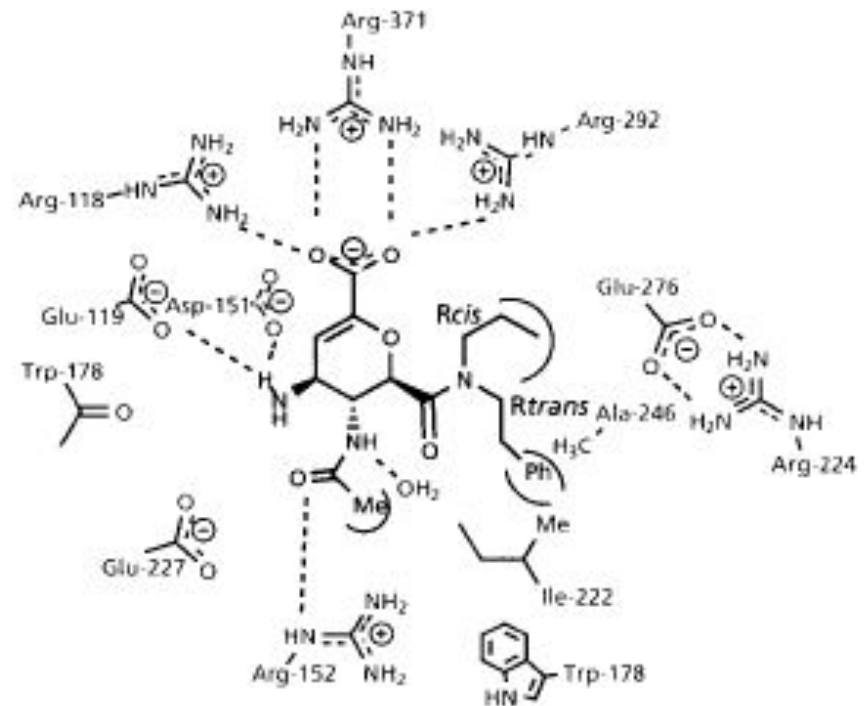
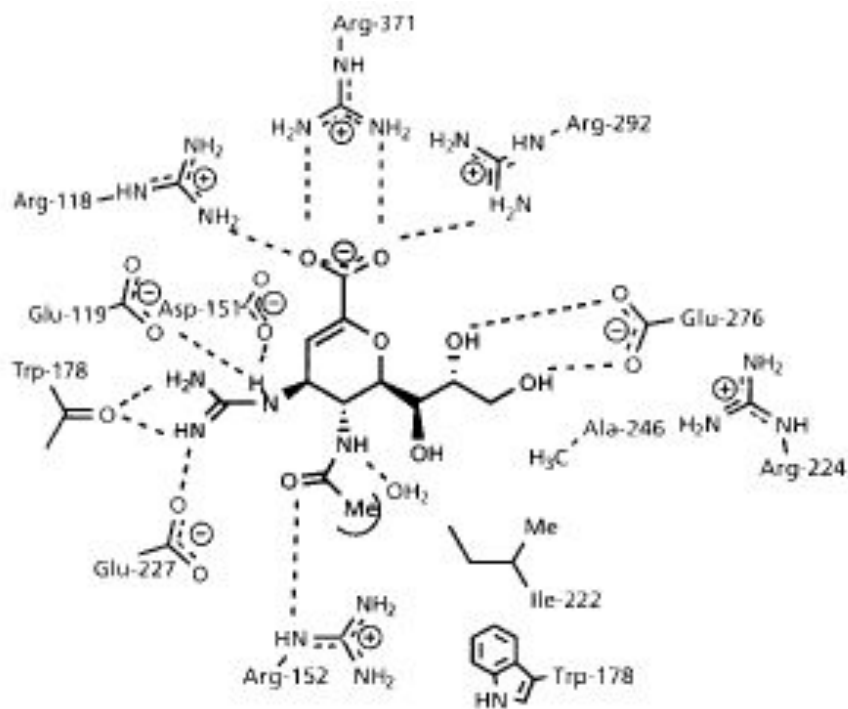
4-Amino-Neu5Ac2en



Zanamivir

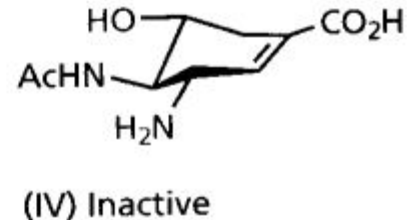
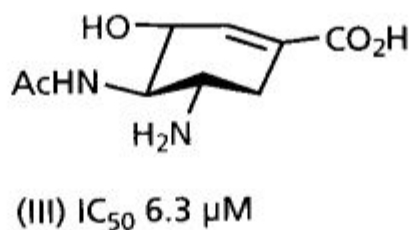
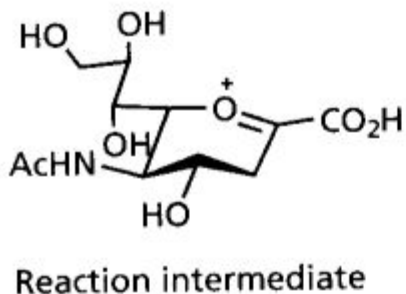
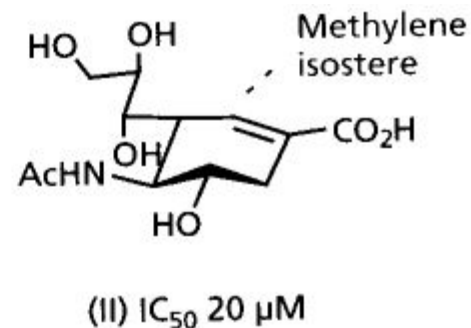
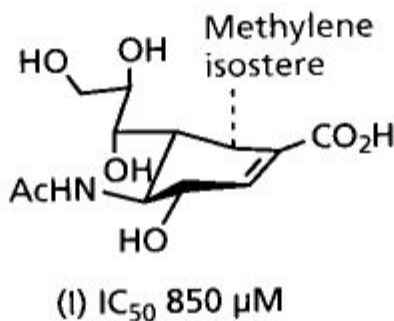
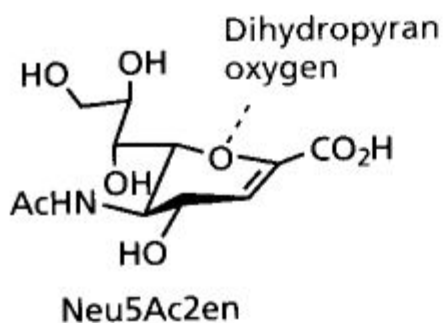
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КОМПЛЕКСИ ІНГІТОРІВ З **NA** – ДАНІ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛІЗУ



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

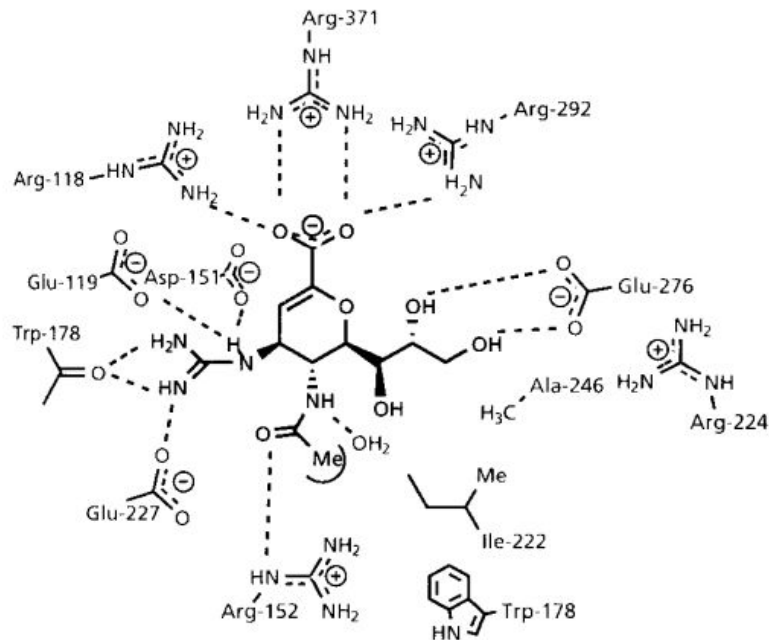
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ІНГІБІТОРИ **NA**. ПОРІВНЯННЯ З ПЕРЕХІДНИМ СТАНОМ



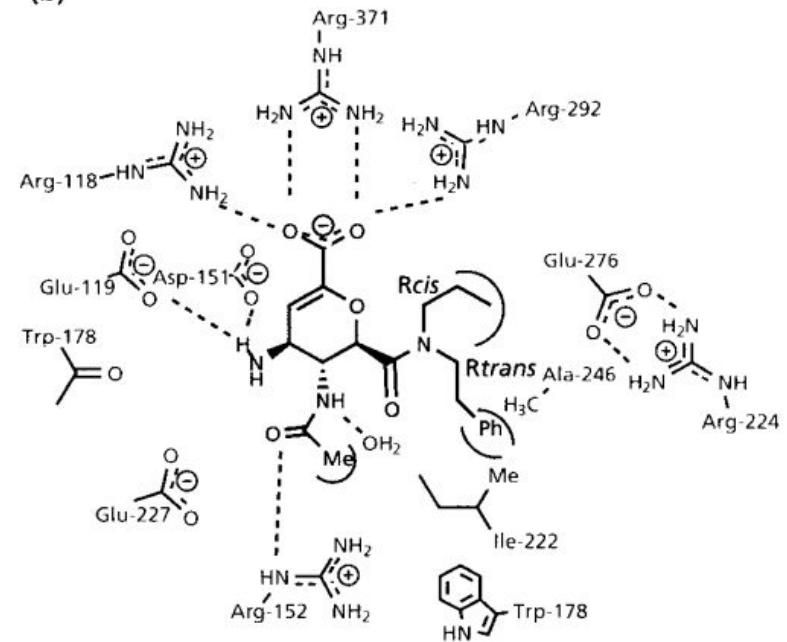
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА а) ЗНАМІВІР б) КАРБОКСАМІДНИЙ АНАЛОГ

(a)

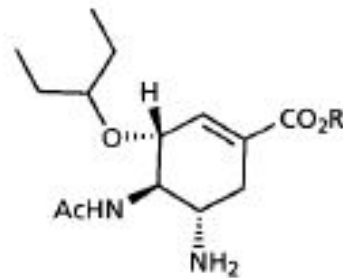


(b)



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

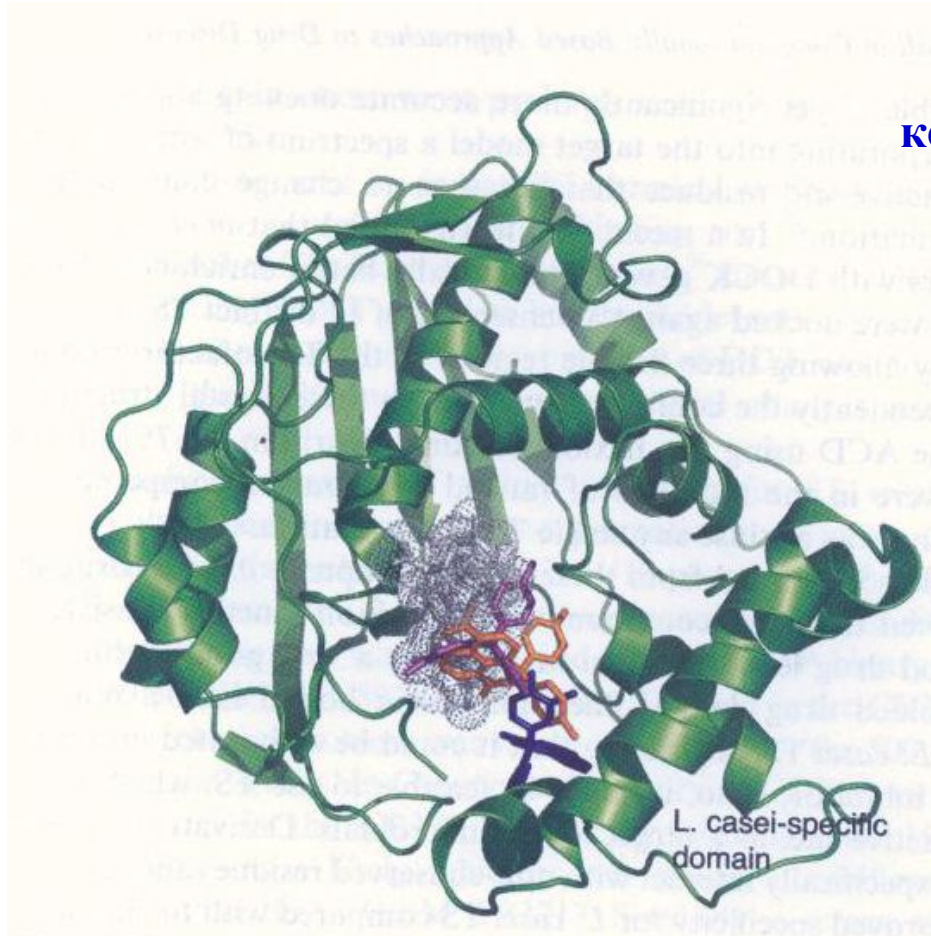
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ТАМІФЛУ (**Hoffman La Roche,
Gilead Sciences**)



R=H GS 4071
R=Et Oseltamivir (Tamiflu)

1999

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРОБЛЕМИ



**комплекси тимідилат-синтази з
різними інгібіторами**

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРОБЛЕМИ

комплекс ВІЧ-протеази з
інгібітором.

Виділено червоним – молекула
води

