ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ, ч. 2

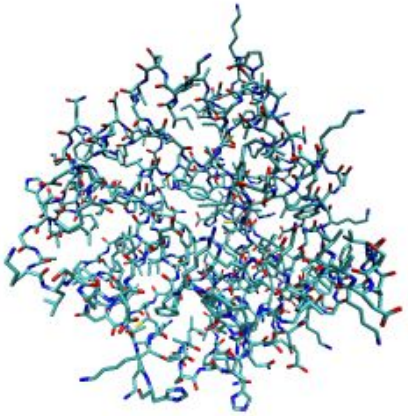
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

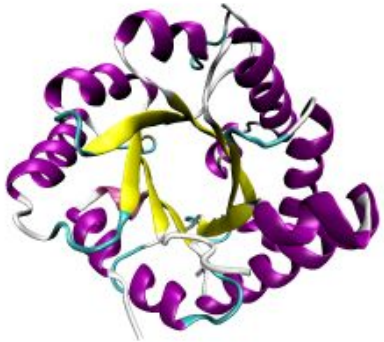
Базується на детальних знаннях структури біологічної мішені, які можна отримати:

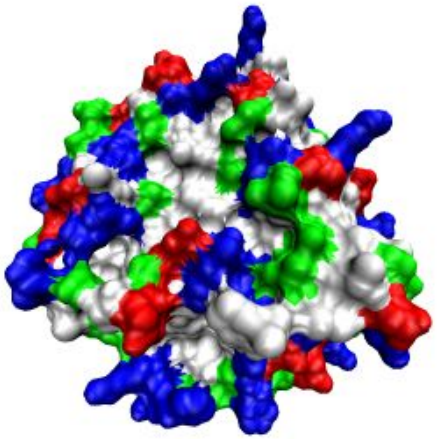
МЕТОДОМ РСА

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**)**

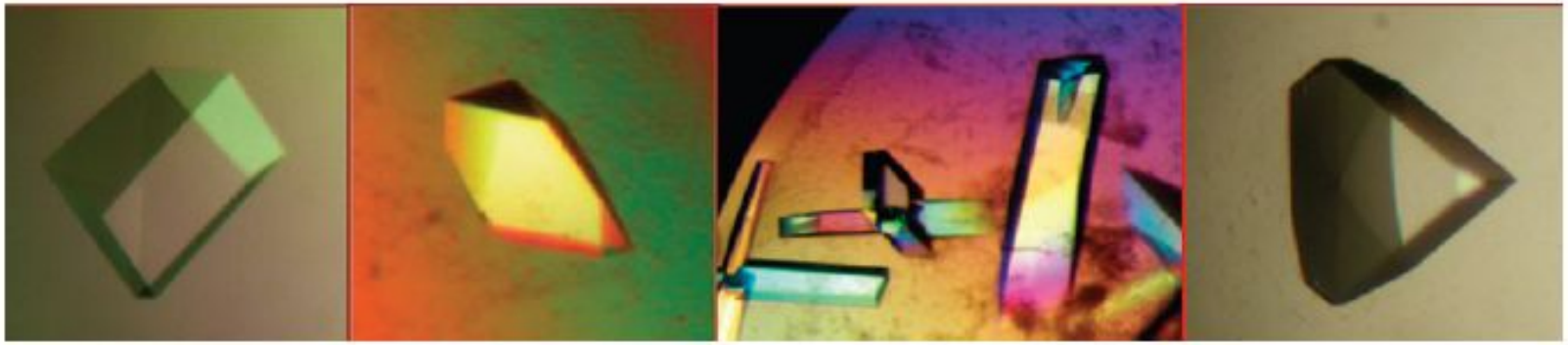
- Розробка методів віртуального скринінгу (докінгу**) (1990-**ті роки**)**

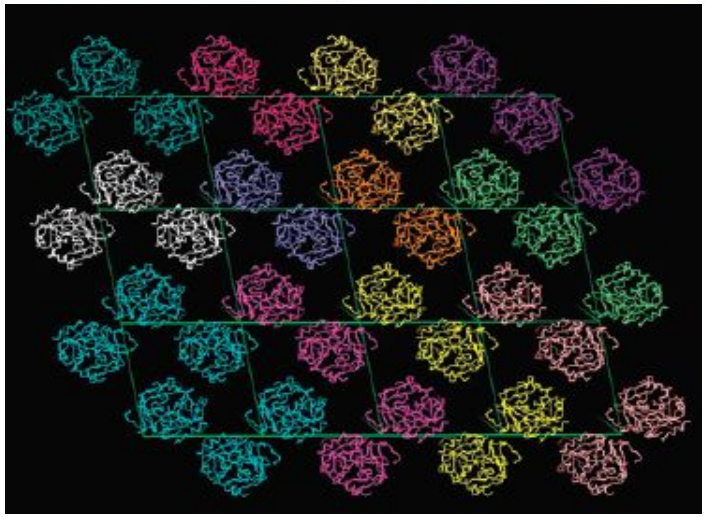
- **SAR** за допомогою ЯМР **(1996)**

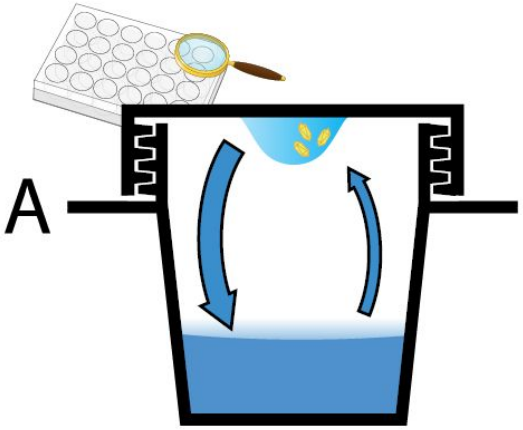
- Розвиток структурної геноміки і протеоміки**,** методів одержання і очистки біомолекул – мішеней лікарських засобів

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

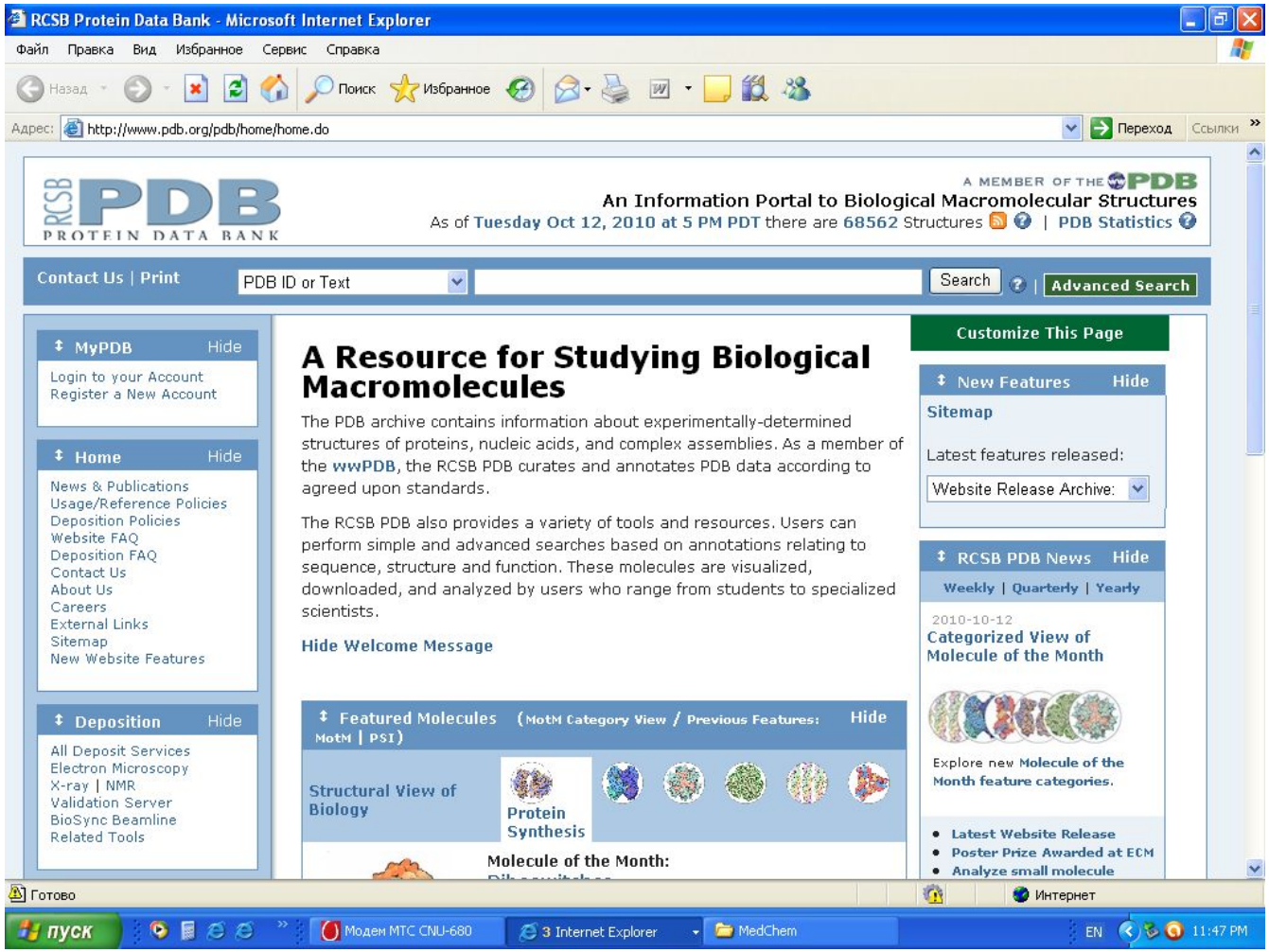
ВИРОЩУВАННЯ КРИСТАЛІВ – НАЙБІЛЬШ ТРУДОМІСТКИЙ ЕТАП



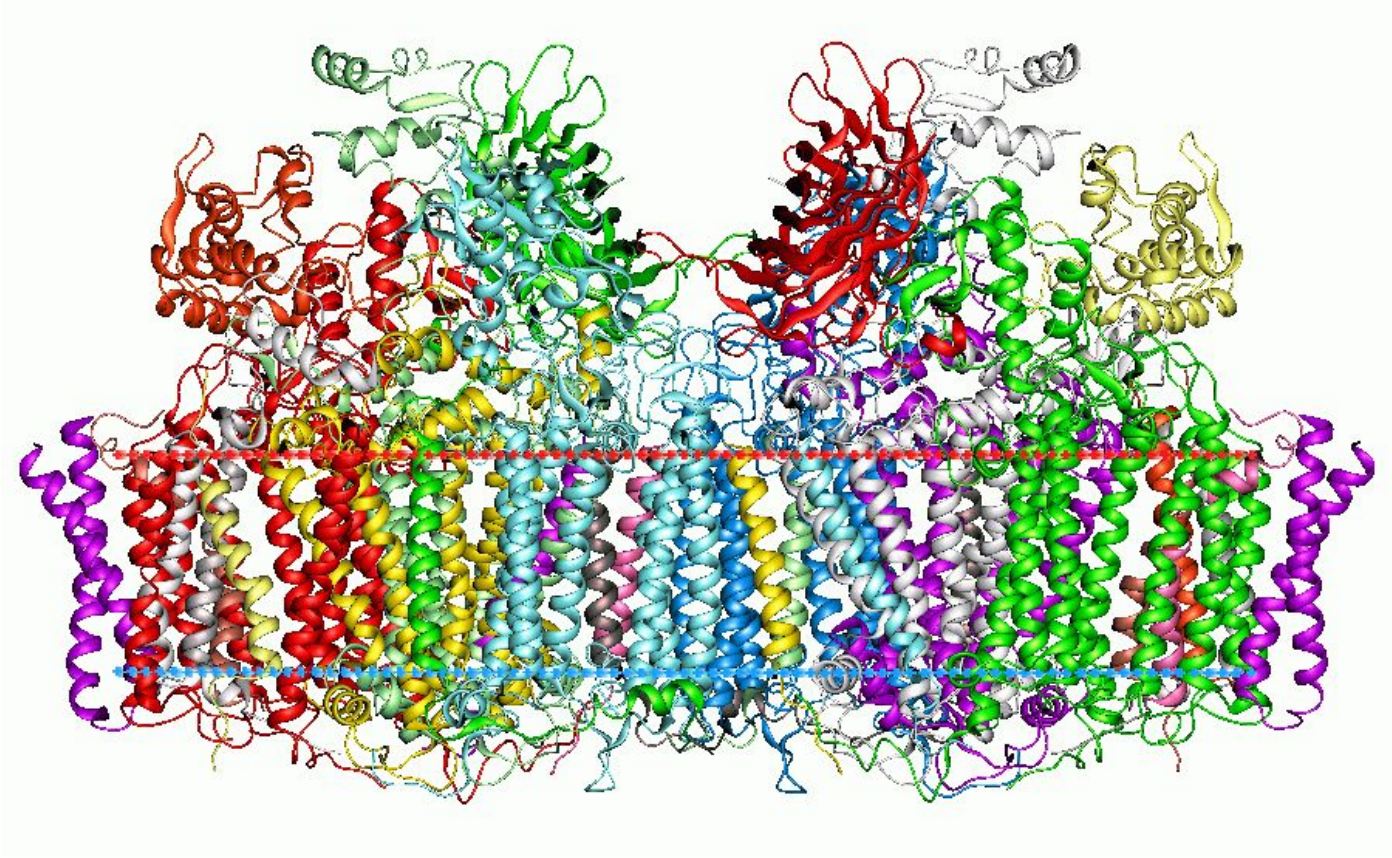




РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

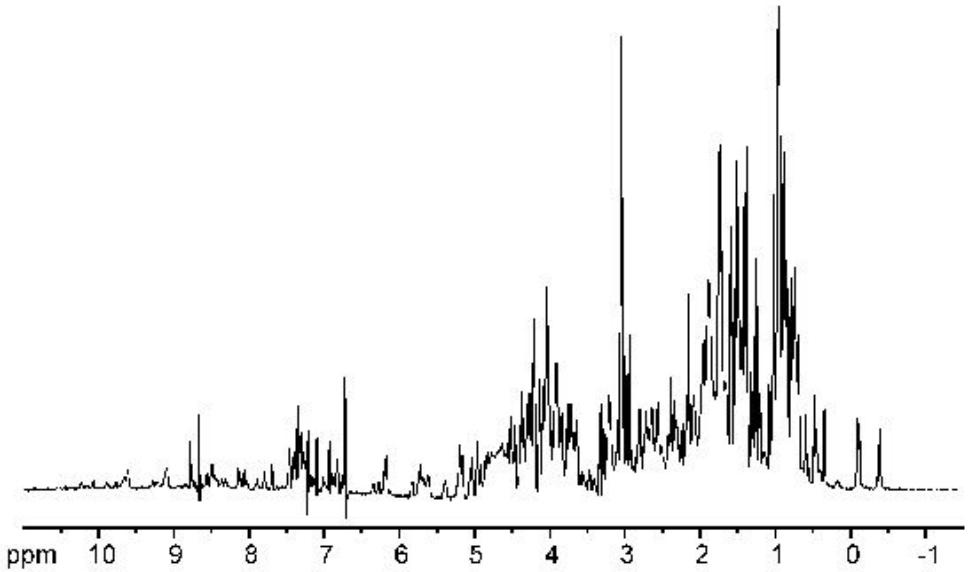


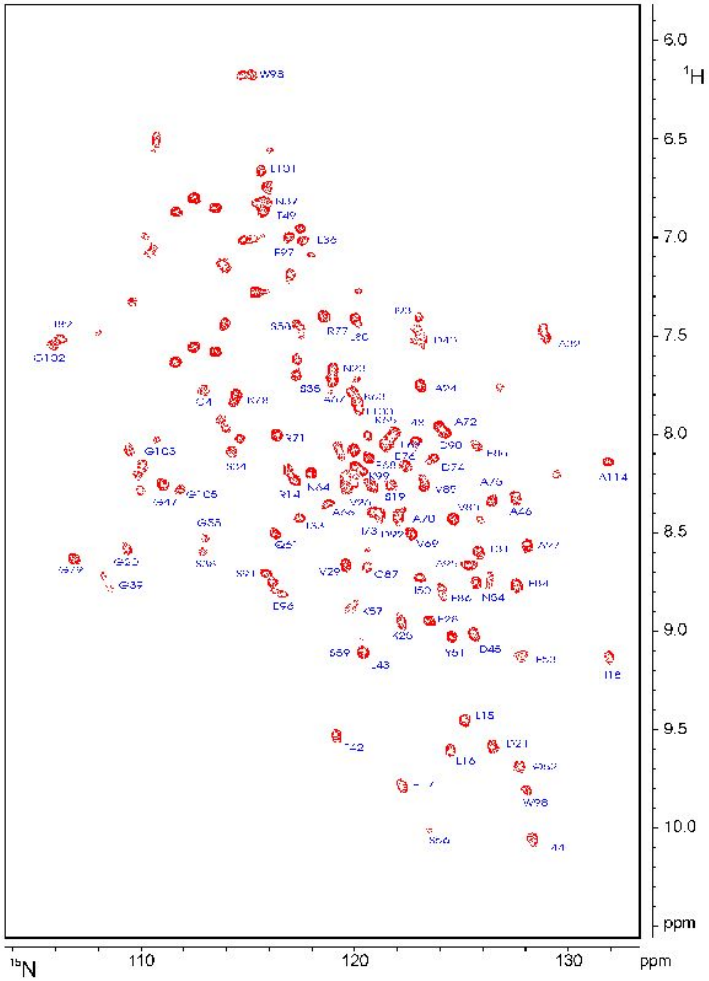
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ



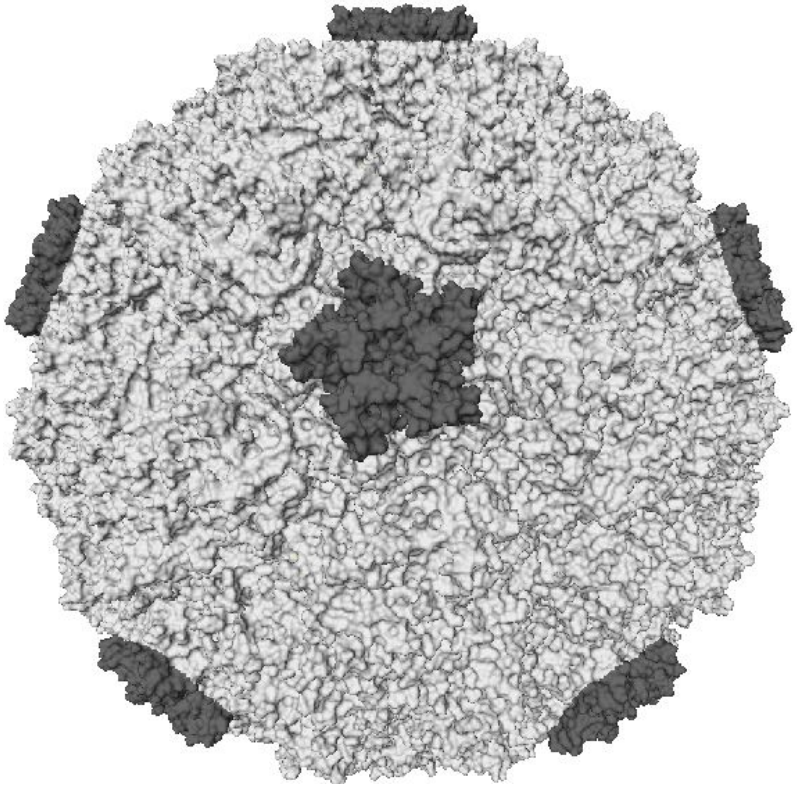
фотосинтетичний комплекс

ЯМР-ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ ПРОТЕЇНІВ



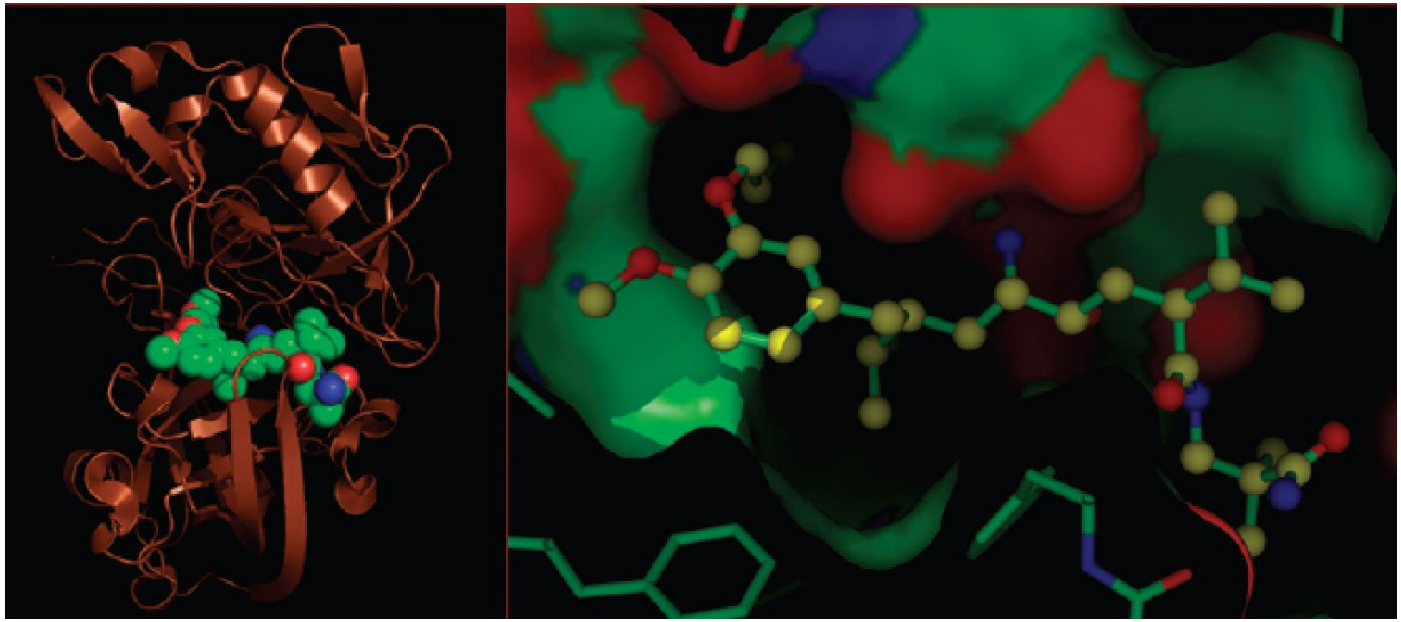


МІКРОСКОПІЯ

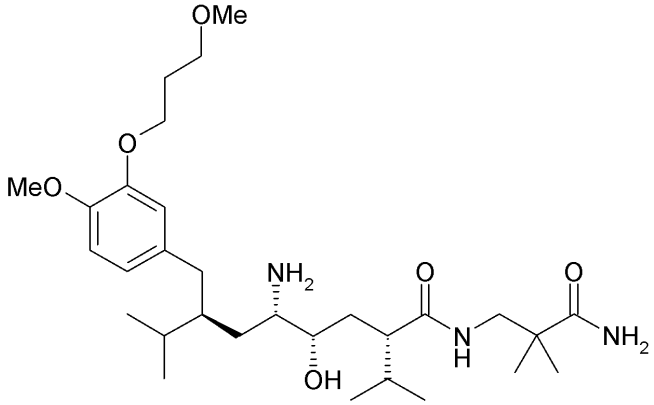


ріновірус

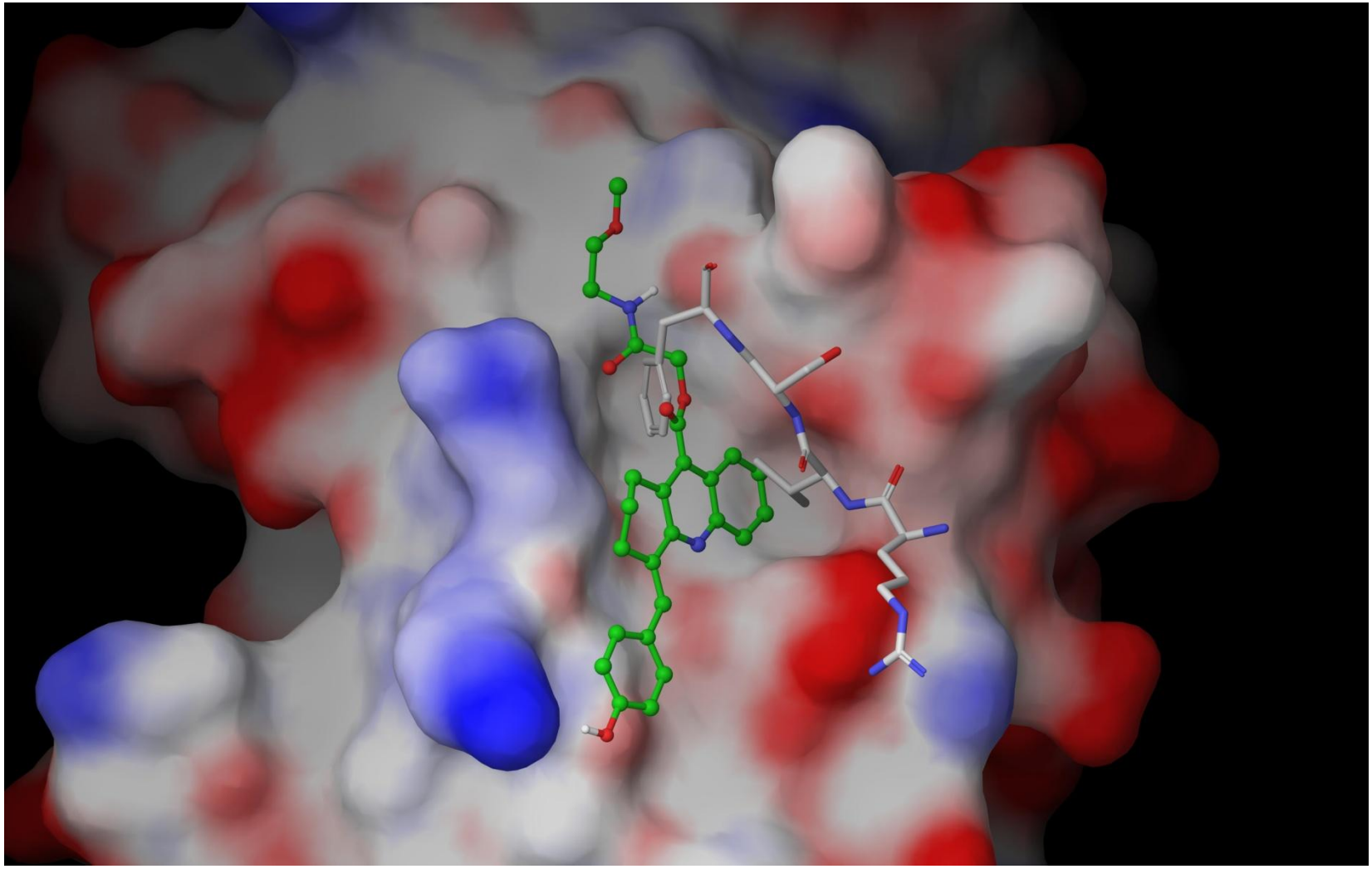
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



комплекс ренін-аліскірен

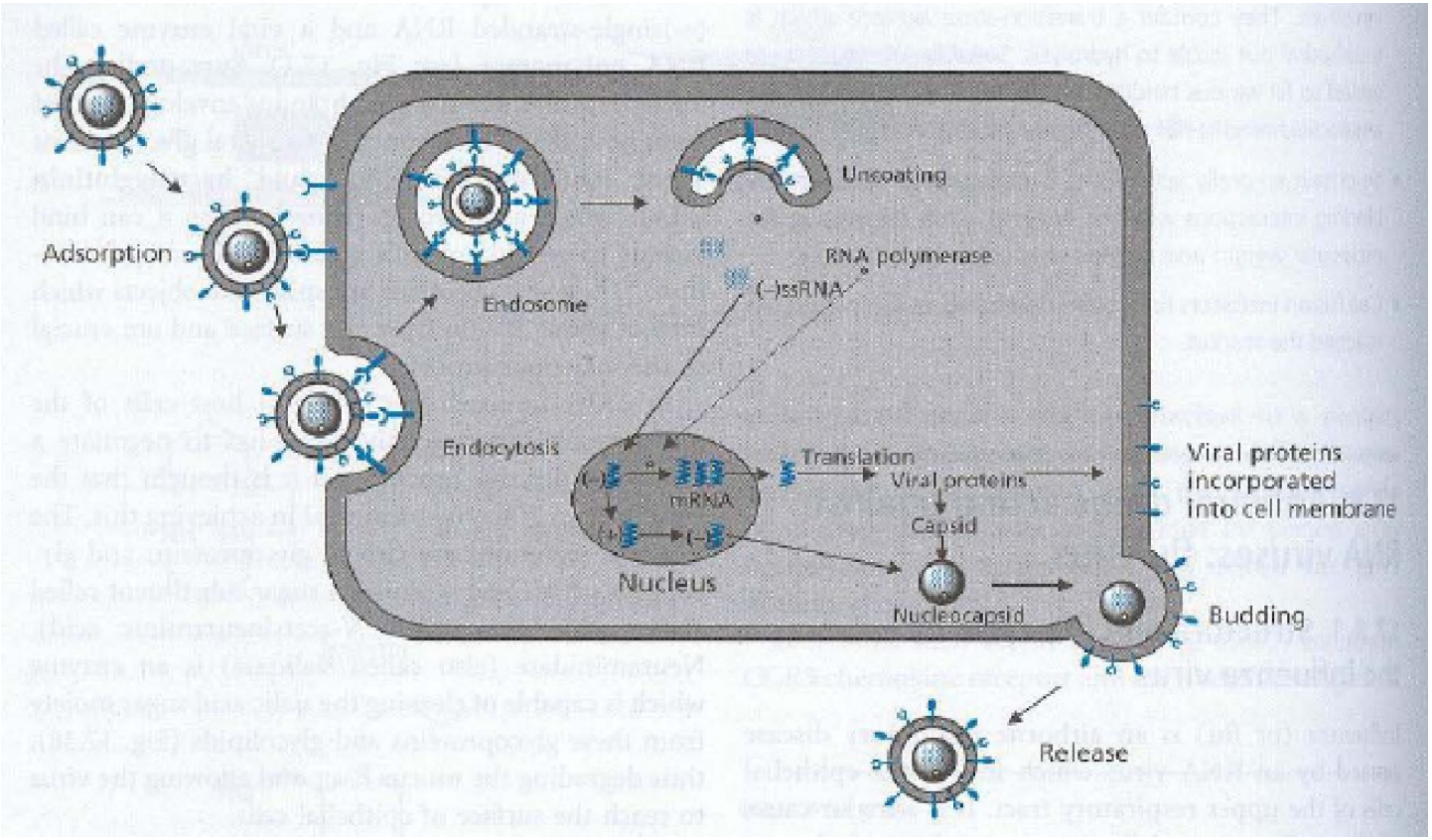


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



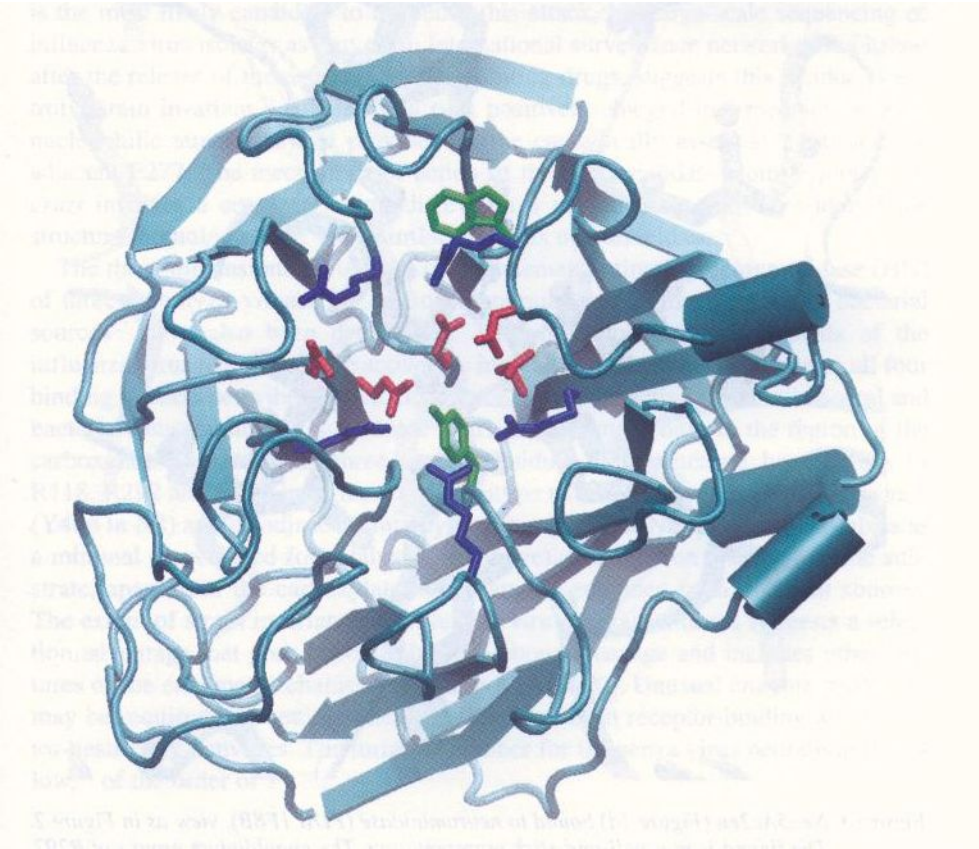
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПРИКЛАД – РОЗРОБКА ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ВІРУСУ ГРИПУ



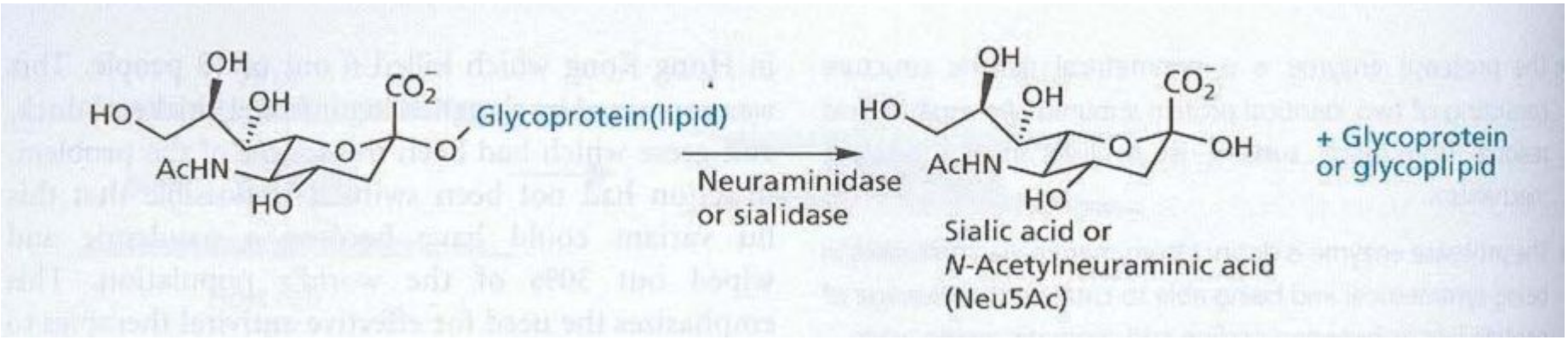
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

НЕЙРАМІНІДАЗА



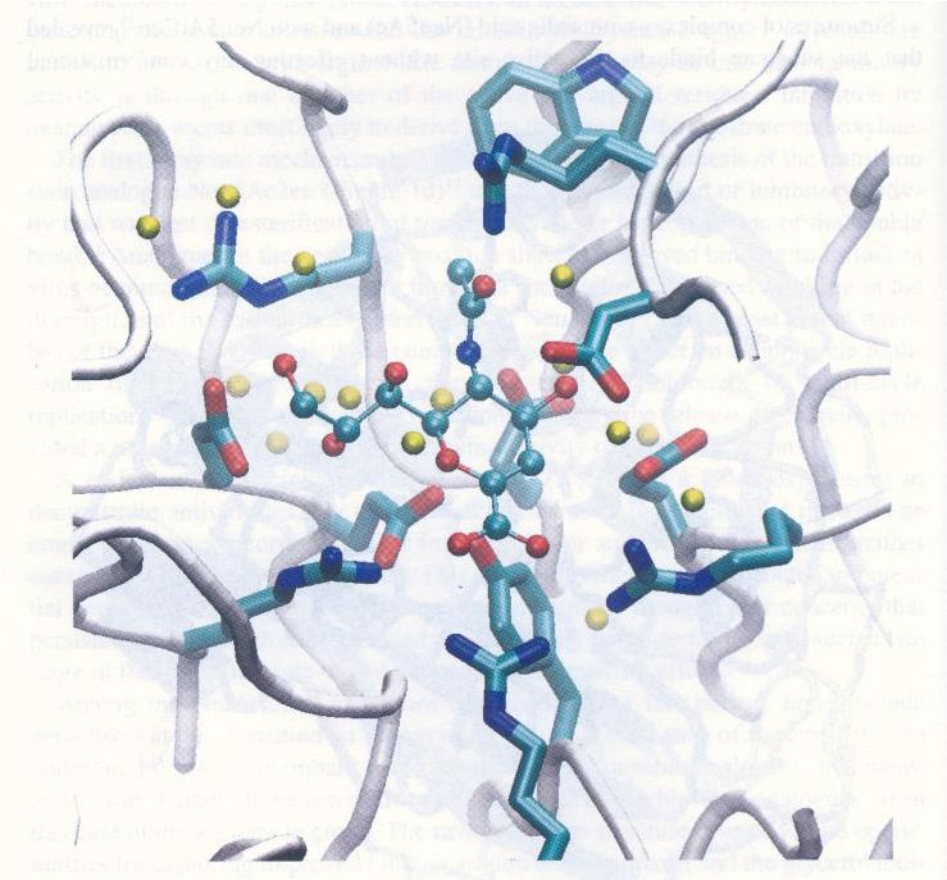
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

РЕАКЦІЯ, ЯУ КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



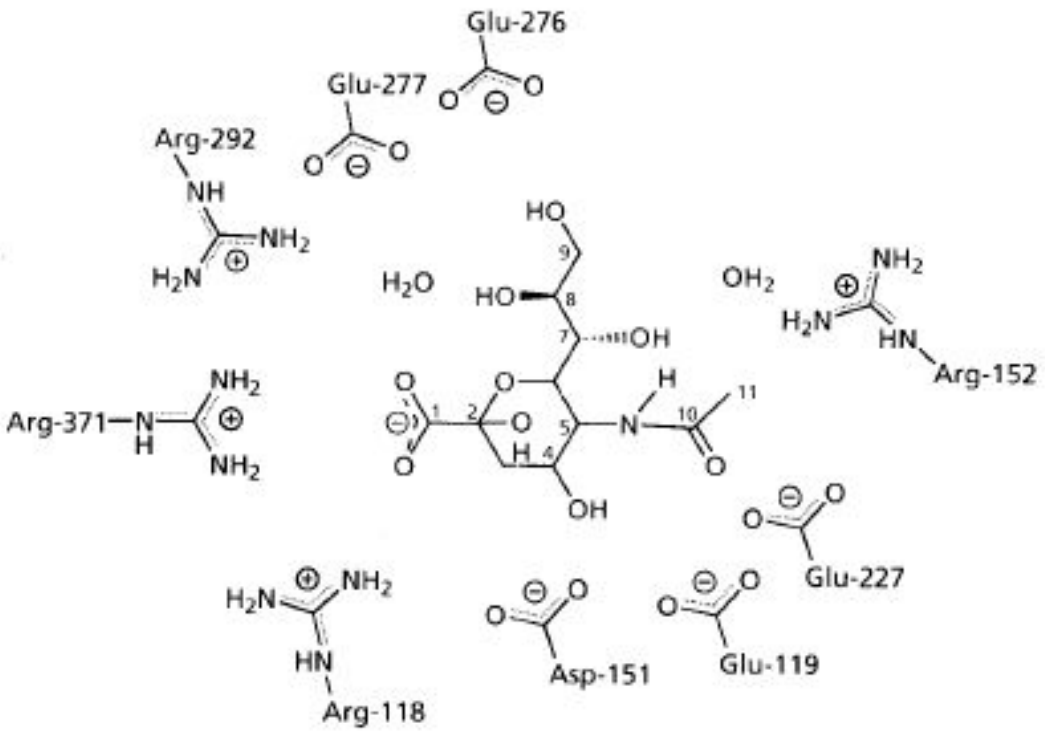
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНІДАЗИ З ПРОДУКТОМ



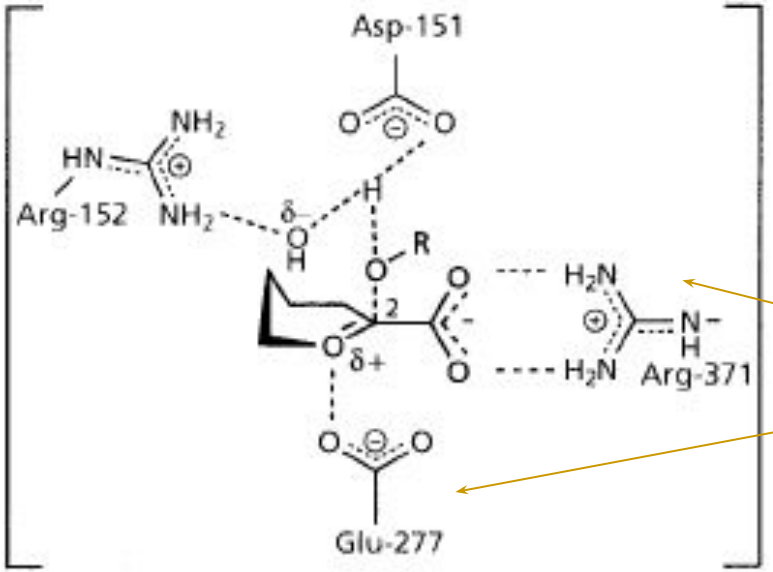
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНІДАЗИ З ПРОДУКТОМ



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПЕРЕХІДНИЙ СТАН РЕАКЦІЇ, ЩО КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА

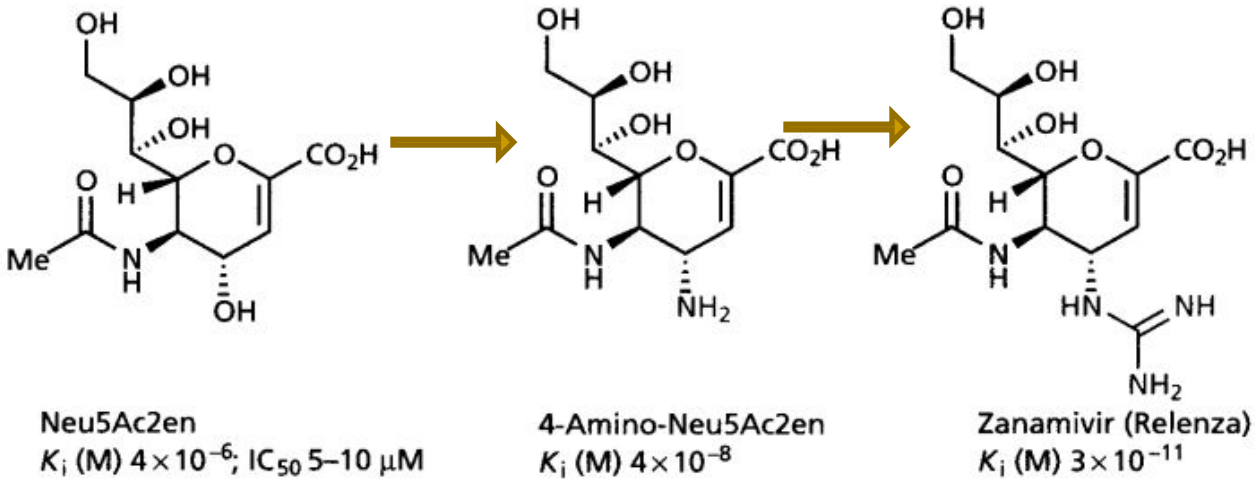


Endocyclic sialosyl cation transition state intermediate

Сайт-спрямований мутагенез

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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

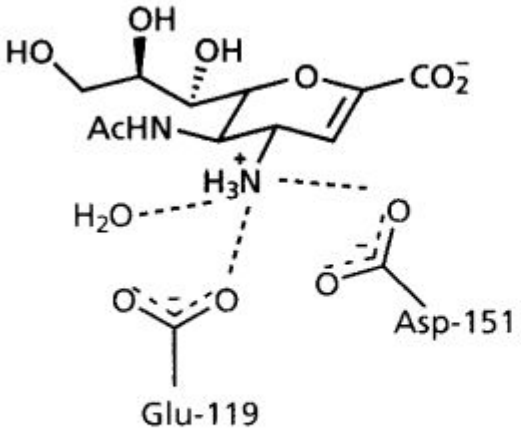


1969

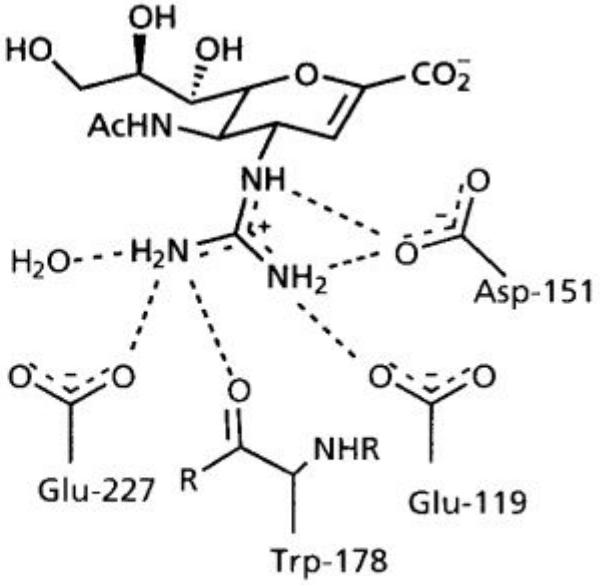
1999

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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



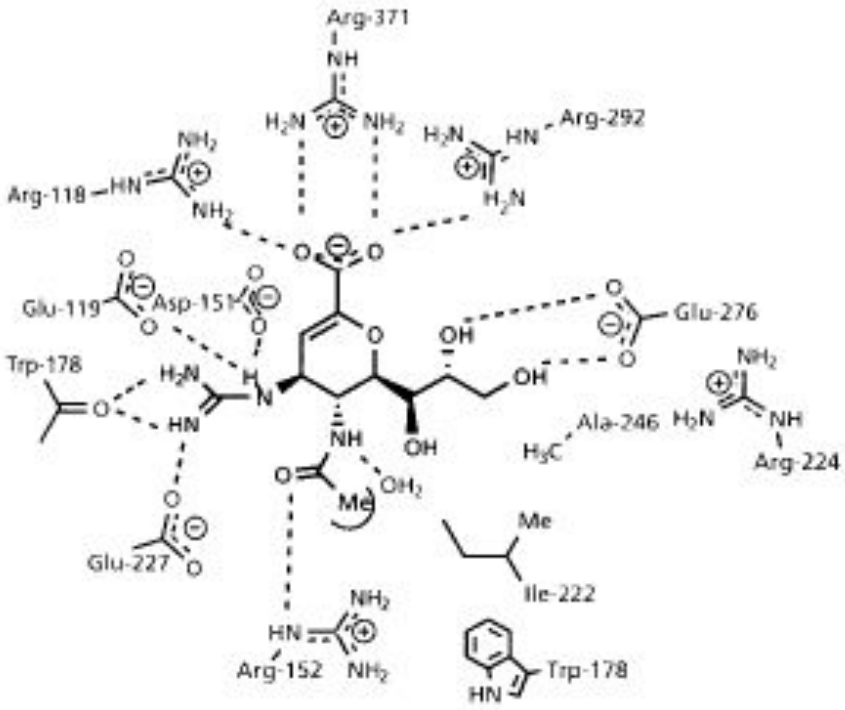
4-Amino-Neu5Ac2en

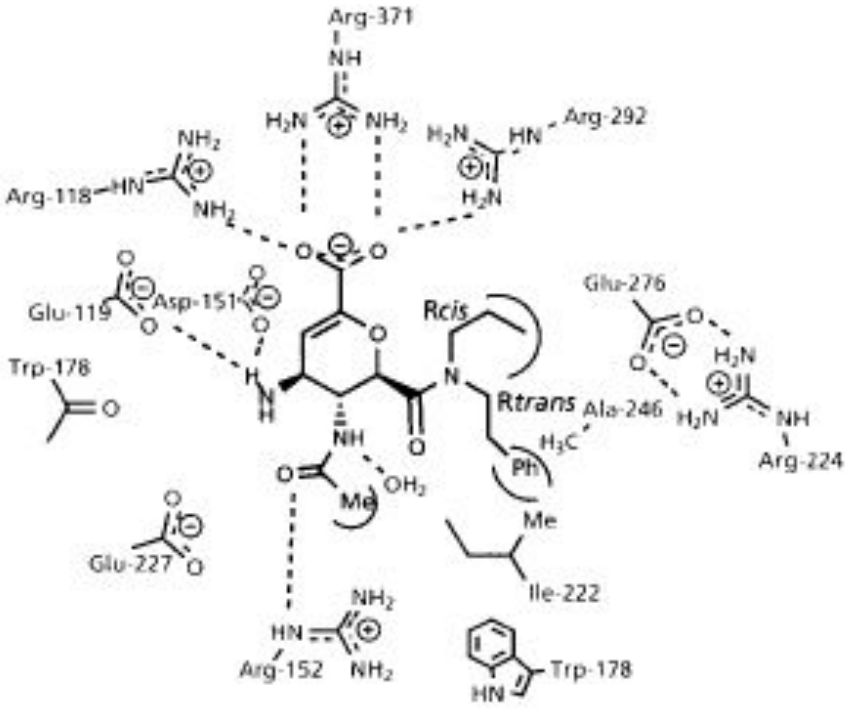


Zanamivir

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

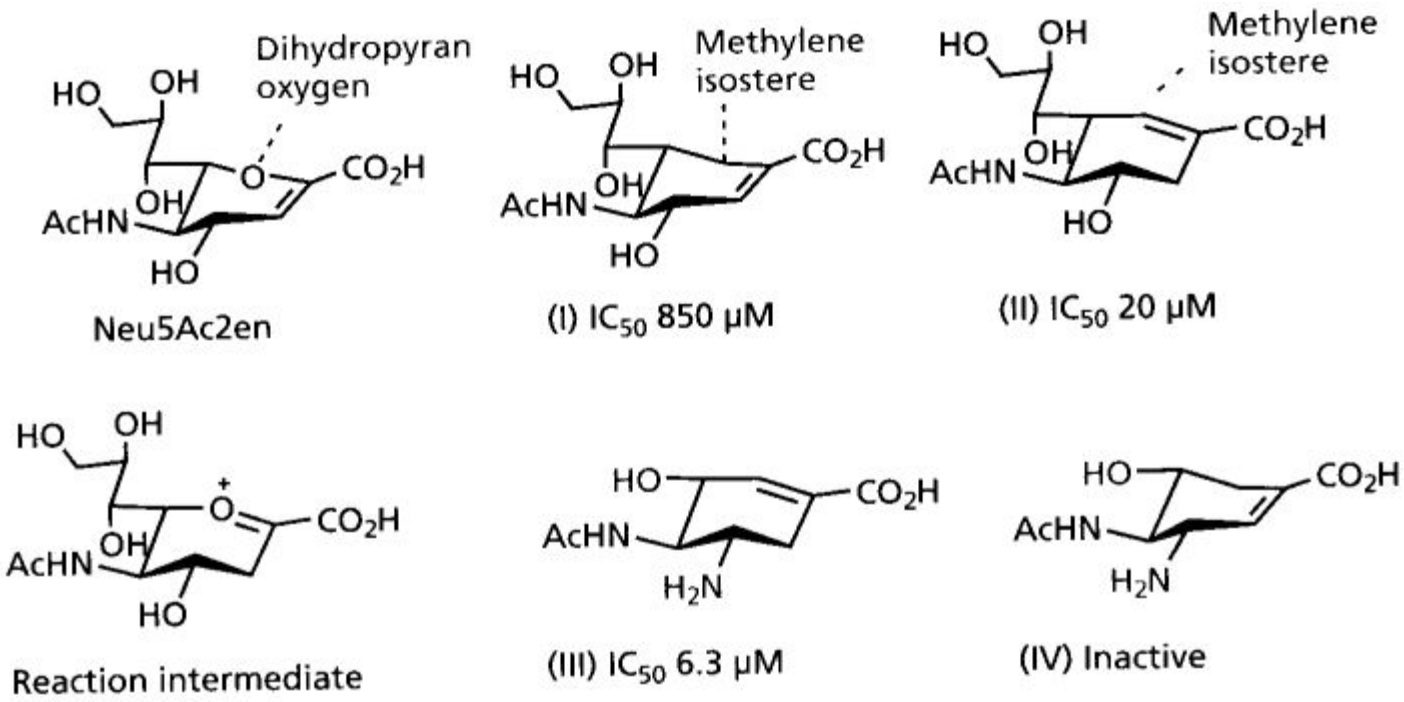
КОМПЛЕКСИ ІНГІБІТОРІВ З **NA** – ДАНІ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛІЗУ





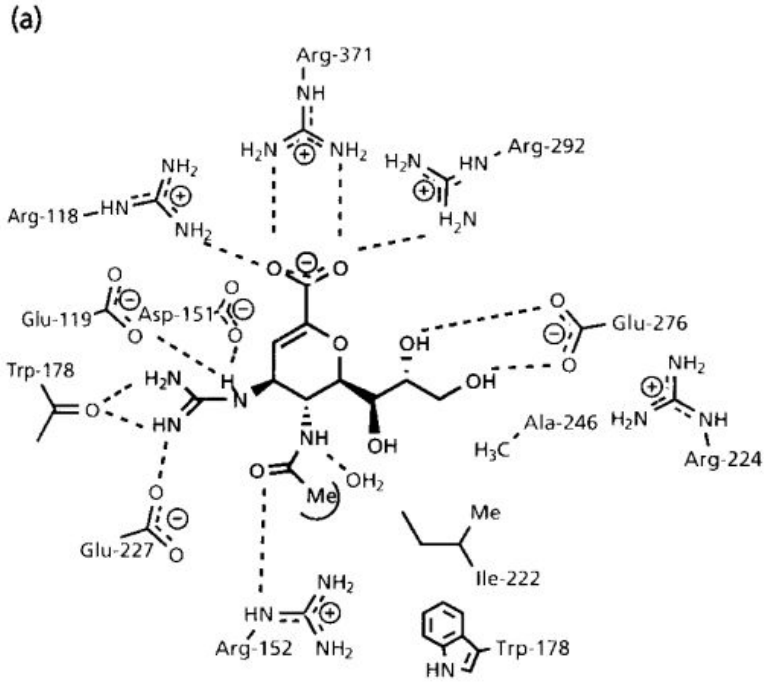
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

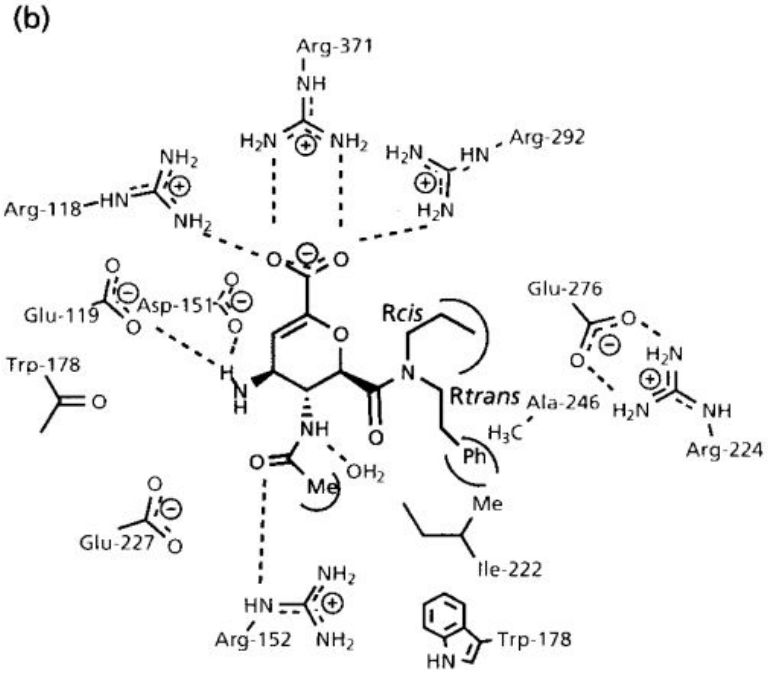
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ІНГІБІТОРИ **NA.** ПОРІВНЯННЯ З ПЕРЕХІДНИМ СТАНОМ



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

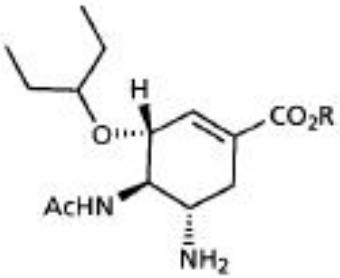
КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА а) ЗАНАМІВІР б) КАРБОКСАМІДНИЙ АНАЛОГ





СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

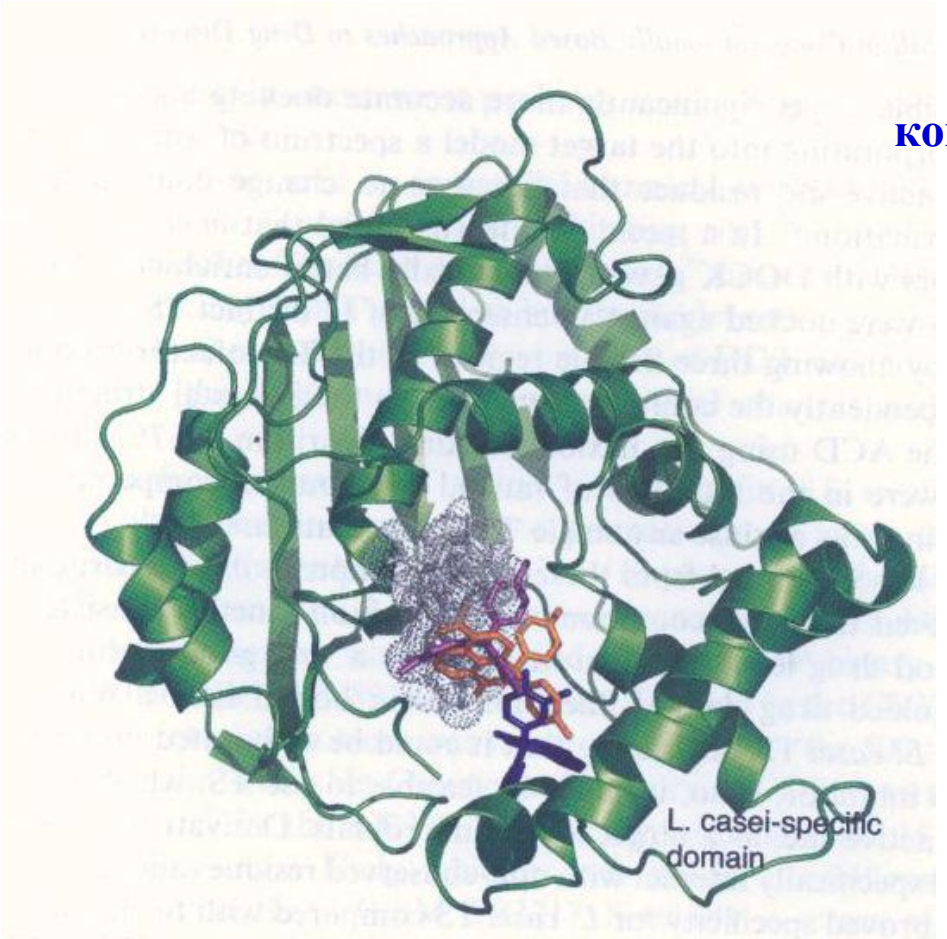
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ТАМІФЛУ **(Hoffman La Roche, Gilead Sciences)**



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

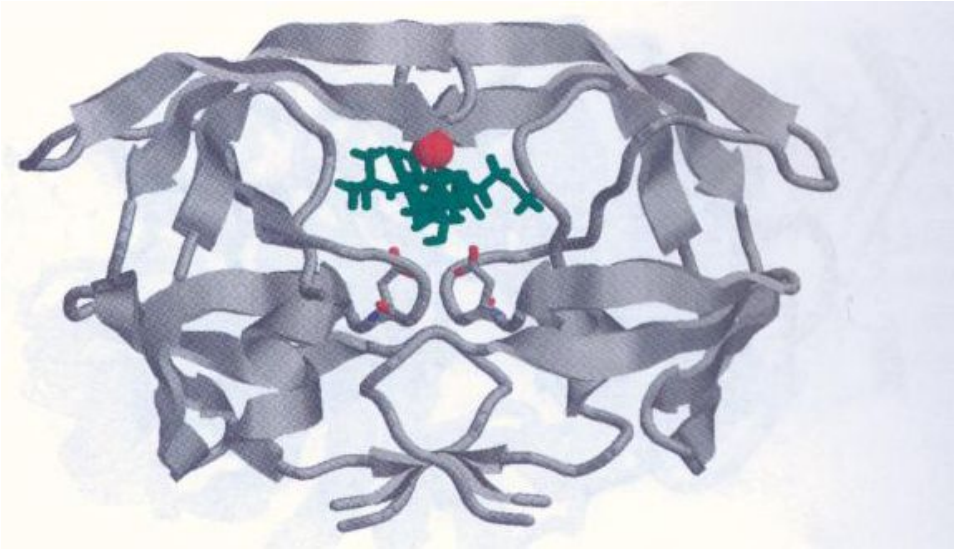
1999

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