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

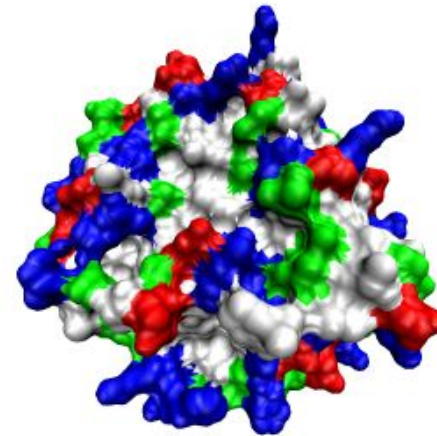
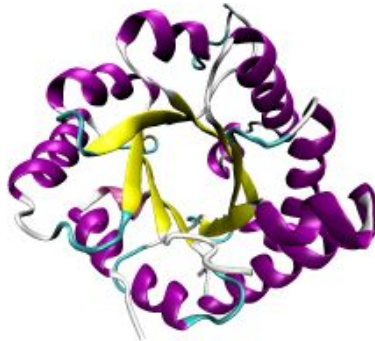
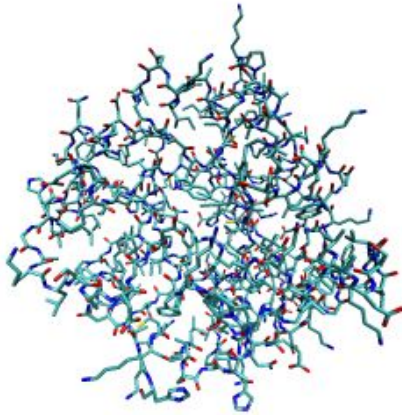
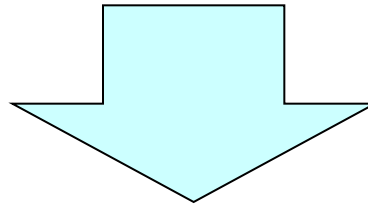
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

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

МЕТОДОМ РСА

ЯМР

МІКРОСКОПІЇ



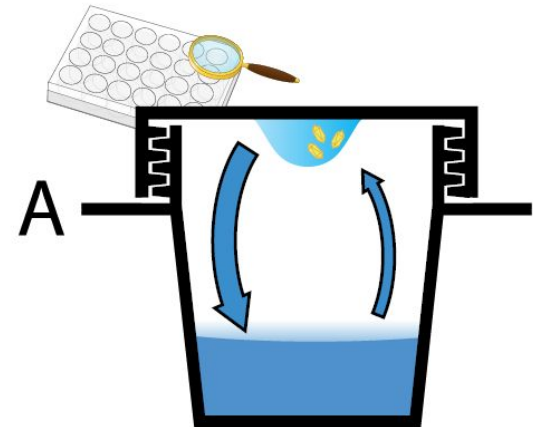
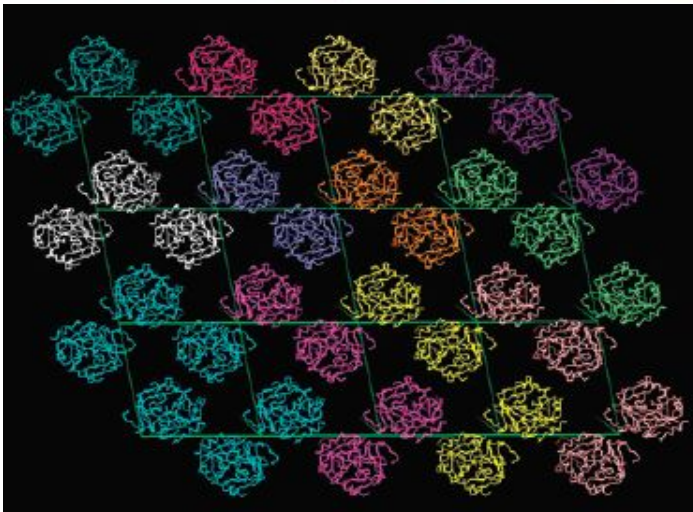
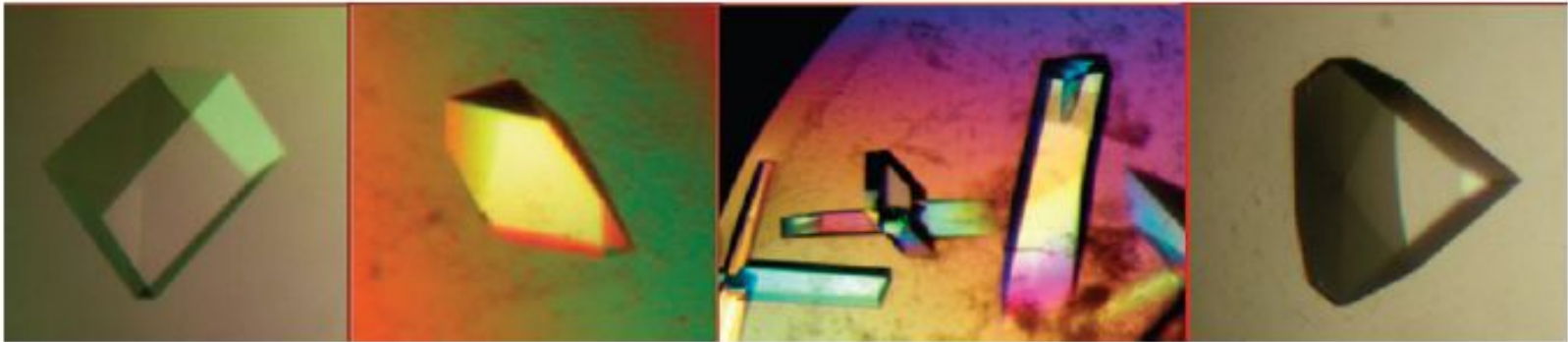
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (СОД)

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

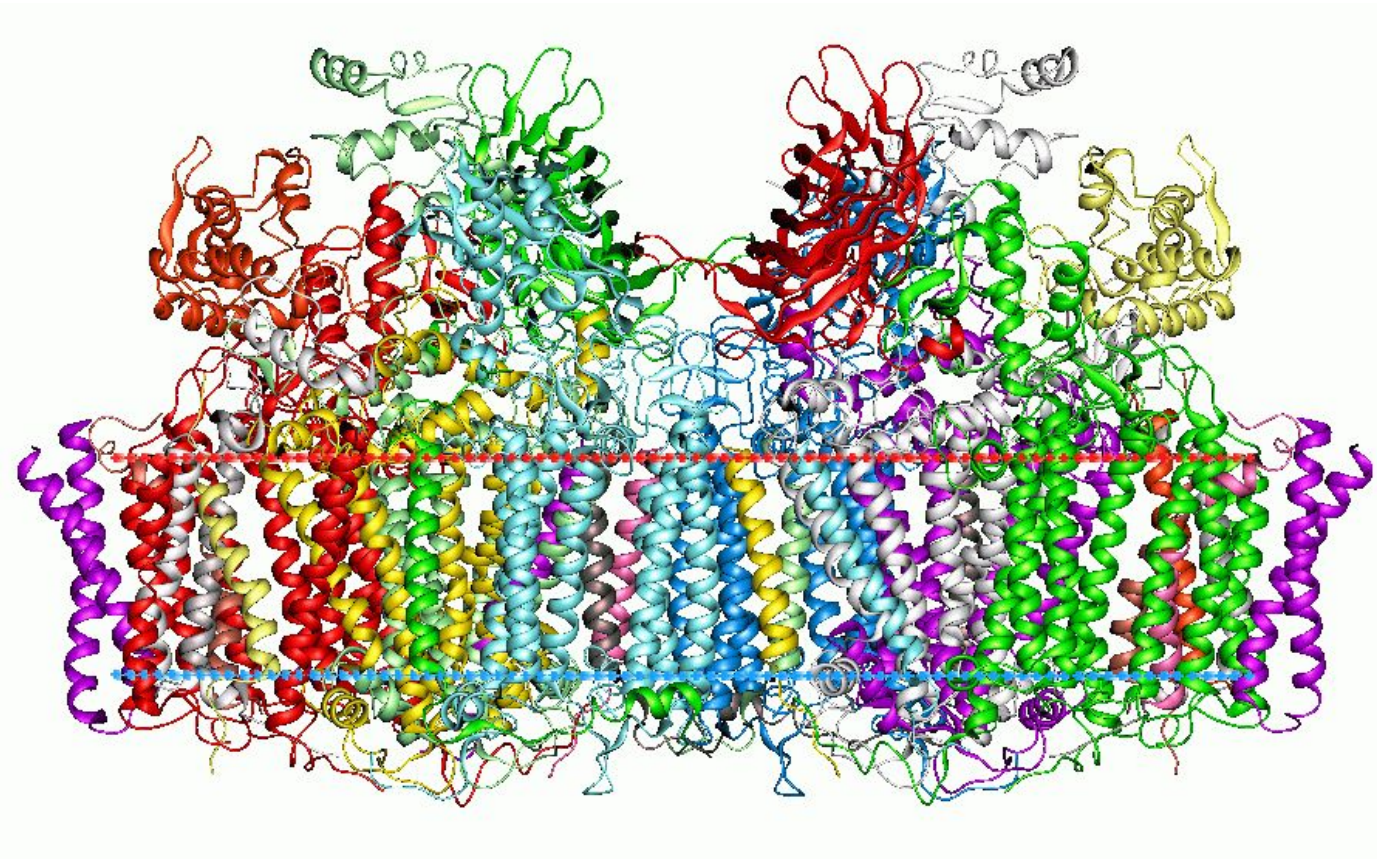
The screenshot displays the RCSB Protein Data Bank (PDB) website interface within a Microsoft Internet Explorer browser window. The browser's address bar shows the URL <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>. The website header includes the PDB logo, the text "An Information Portal to Biological Macromolecular Structures", and a timestamp: "As of Tuesday Oct 12, 2010 at 5 PM PDT there are 68562 Structures".

The main navigation area features a search bar with the placeholder text "PDB ID or Text" and a "Search" button, alongside a link to "Advanced Search". Below the search bar, the page is organized into several sections:

- Left Sidebar:** Contains three expandable menus: "MyPDB" (with links for account login and registration), "Home" (with links for news, policies, FAQ, contact, careers, and external links), and "Deposition" (with links for deposit services, X-ray, NMR, validation, and tools).
- Main Content Area:** Features a large heading "A Resource for Studying Biological Macromolecules". Below this, two paragraphs describe the PDB archive and the resources provided. A "Hide Welcome Message" link is present. At the bottom of this section, there is a "Featured Molecules" section with a "Molecule of the Month" highlight.
- Right Sidebar:** Includes a "Customize This Page" section with a "New Features" menu and a "Sitemap" section. Below these are "RCSB PDB News" (with frequency options: Weekly, Quarterly, Yearly) and a "Categorized View of Molecule of the Month" section for the period 2010-10-12, which includes a gallery of molecular structures and a list of recent website releases.

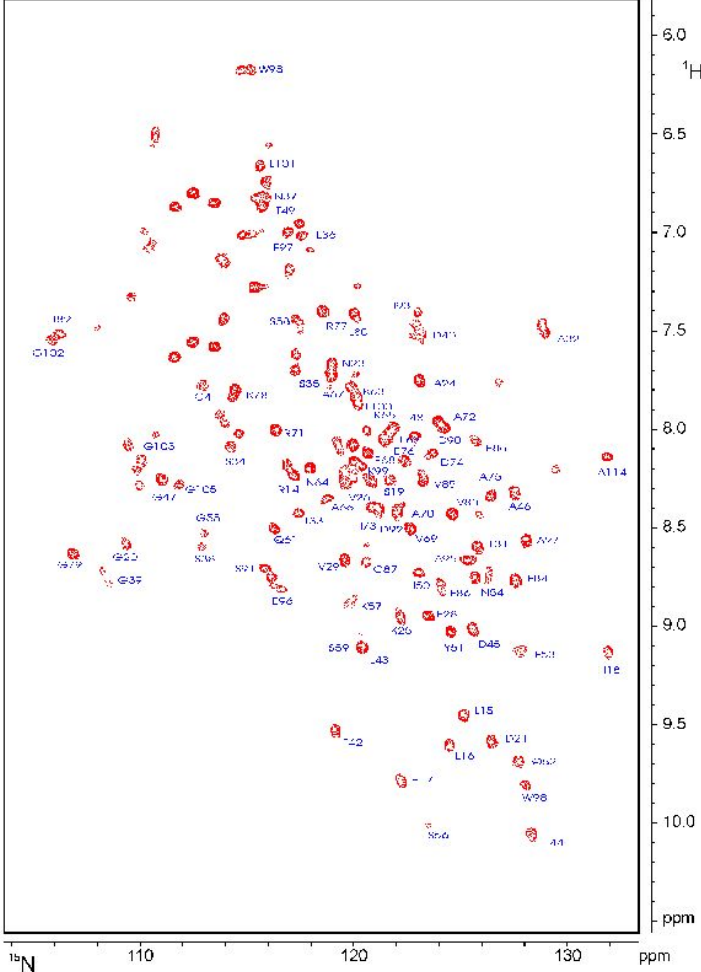
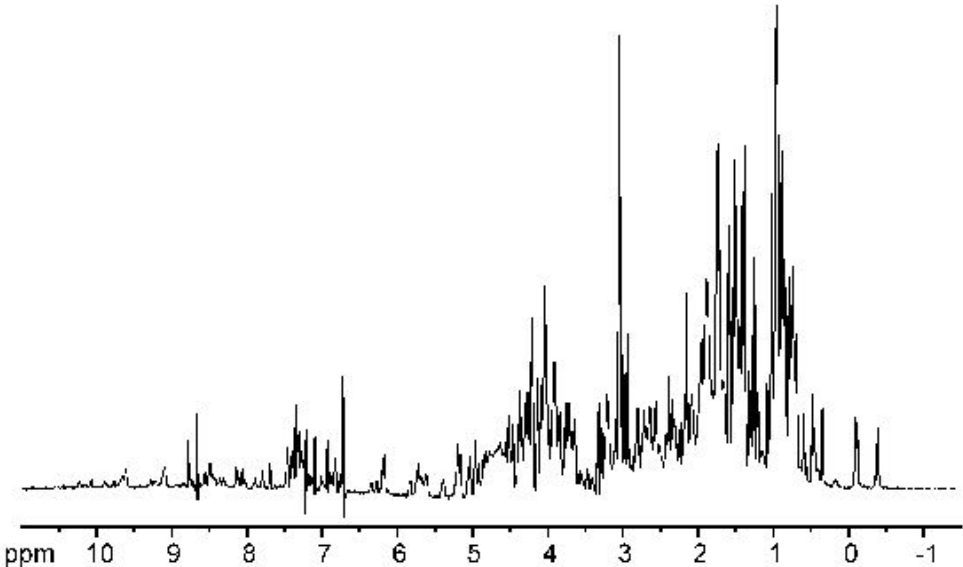
The browser's taskbar at the bottom shows the system tray with the date and time (11:47 PM), the language set to EN, and several open applications including "Интернет" and "MedChem".

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

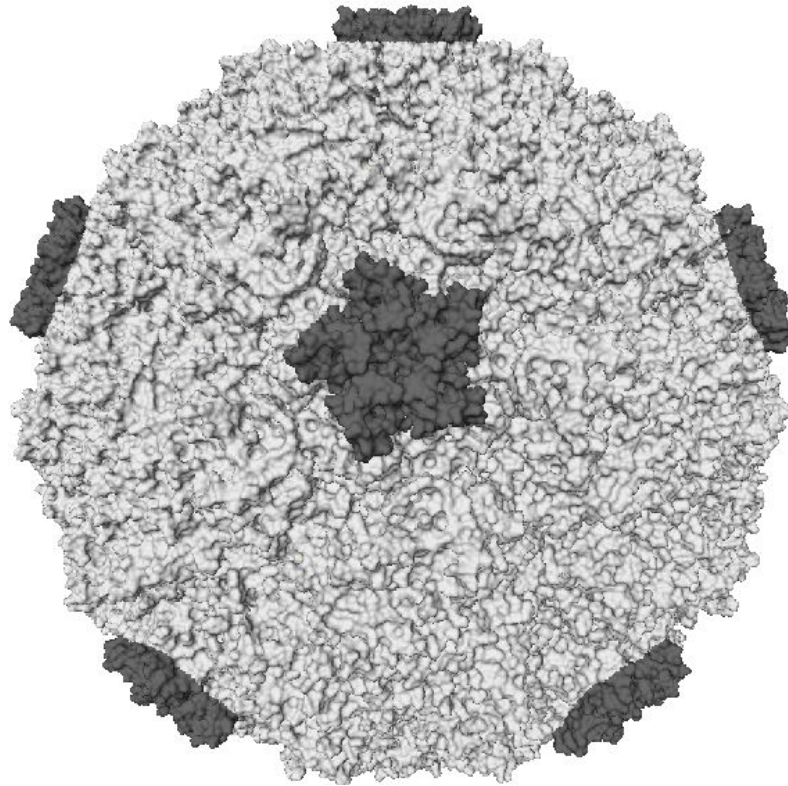


фотосинтетичний комплекс

ЯМР-ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ ПРОТЕЇНІВ

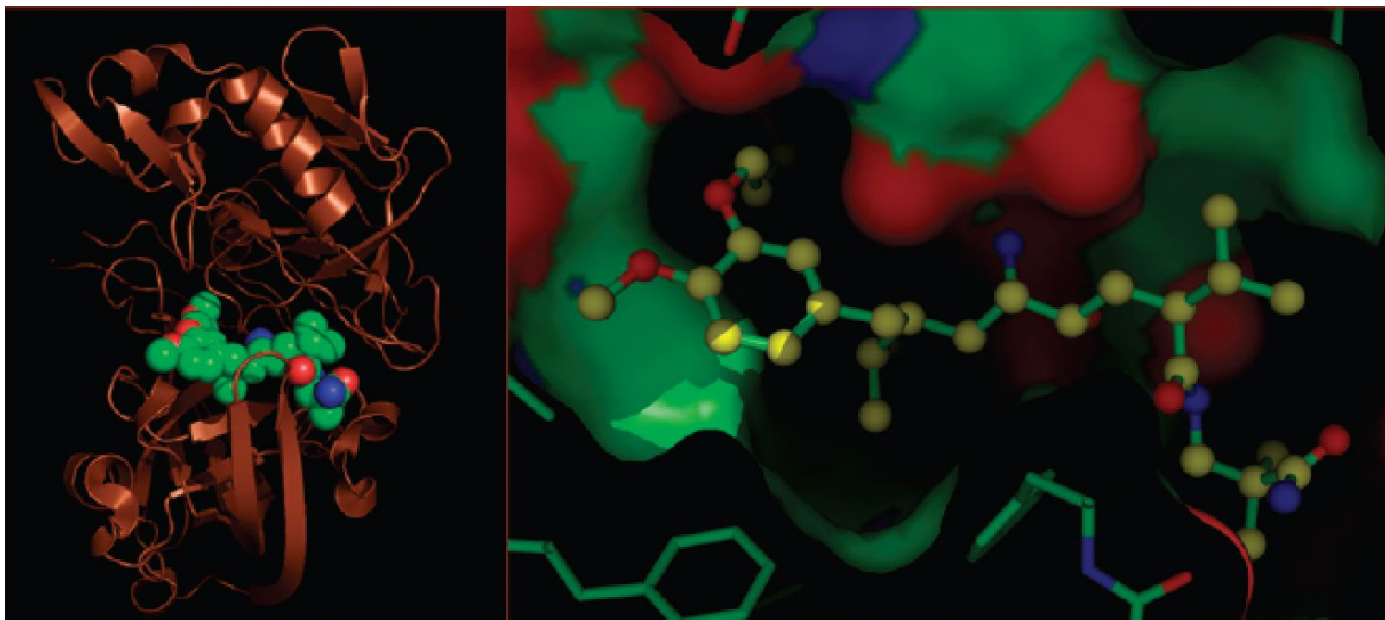


МІКРОСКОПІЯ

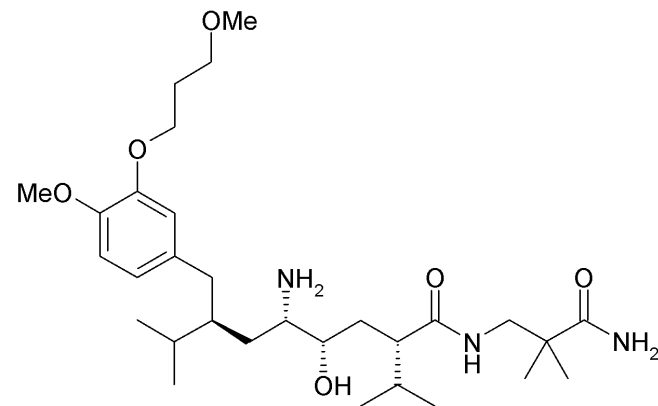


ріновірус

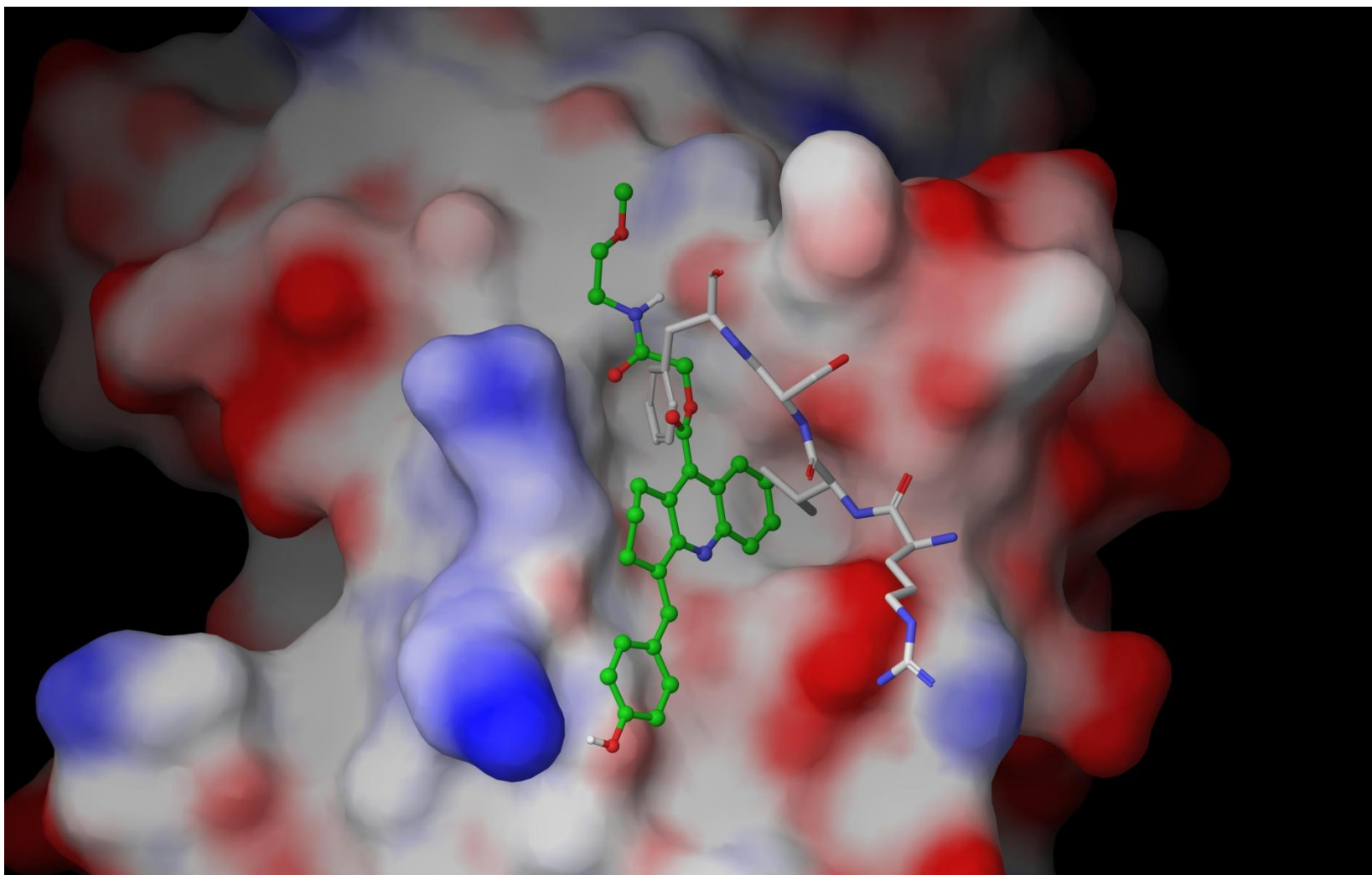
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



комплекс ренін-аліскірен

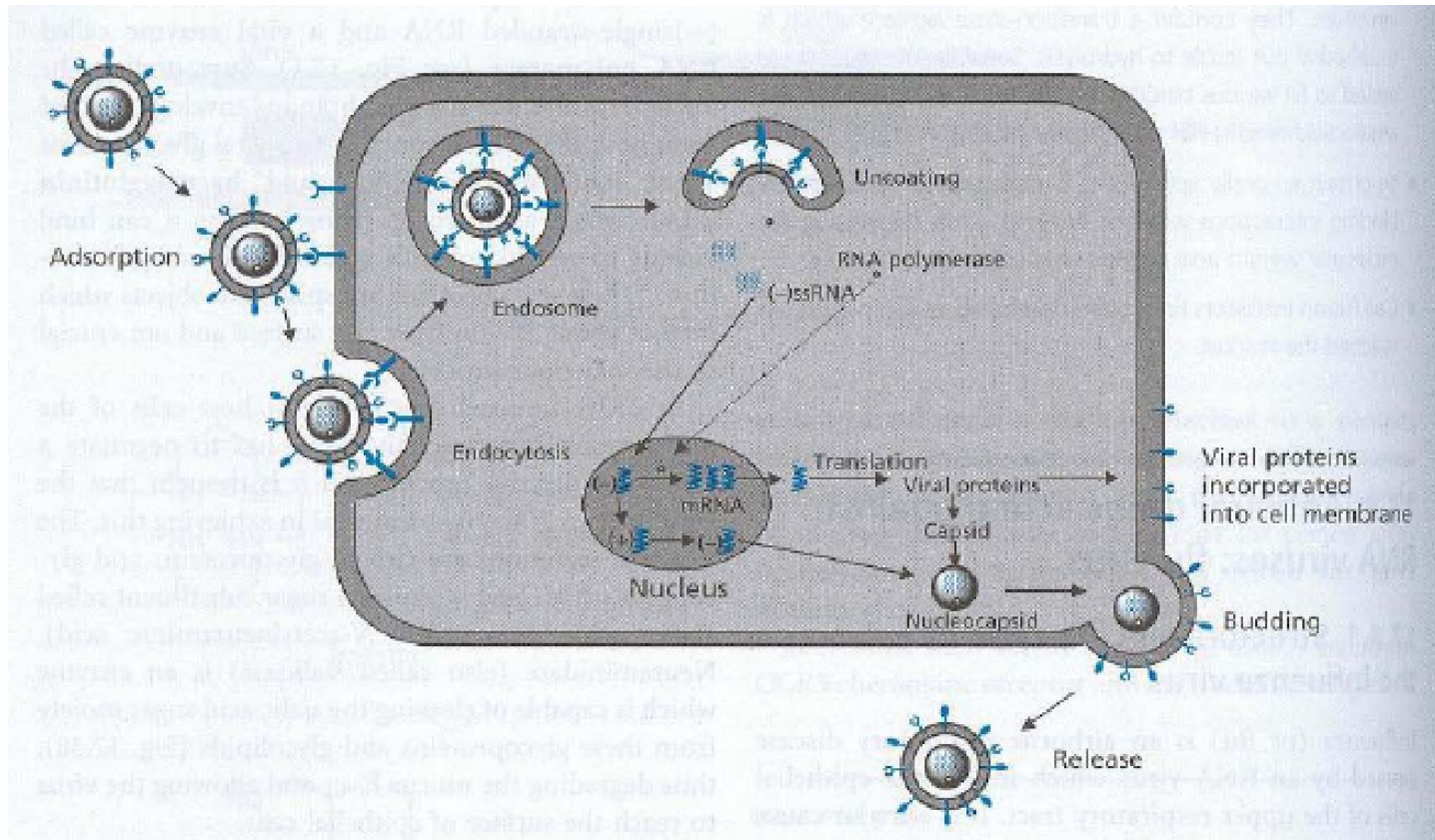


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



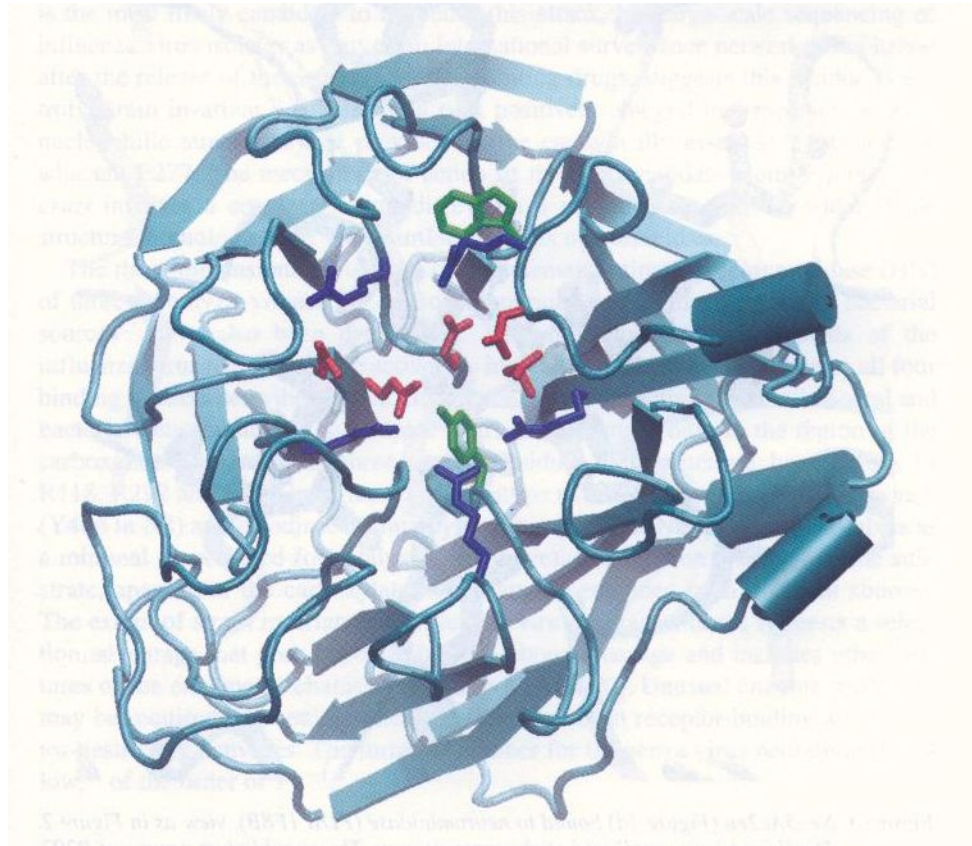
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПРИКЛАД – РОЗРОБКА ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ВІРУСУ ГРИПУ



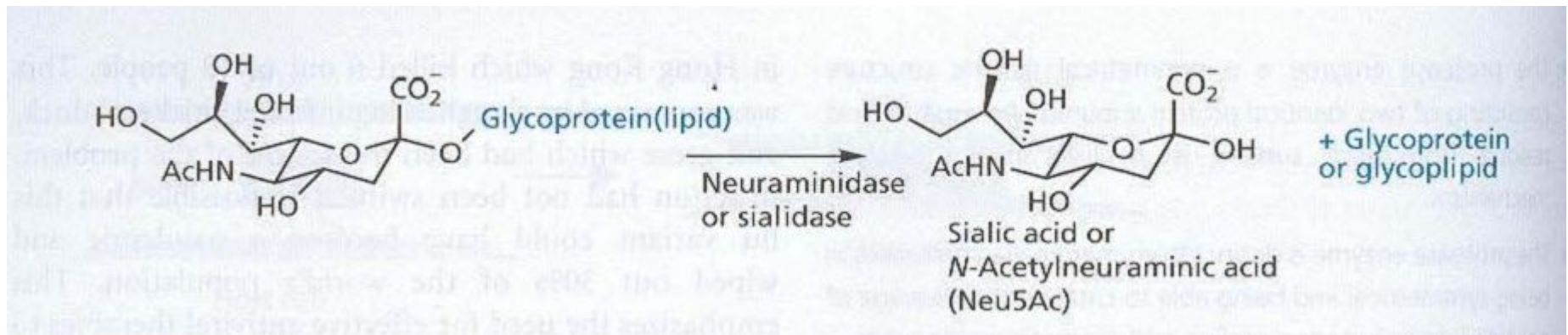
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

НЕЙРАМІНІДАЗА

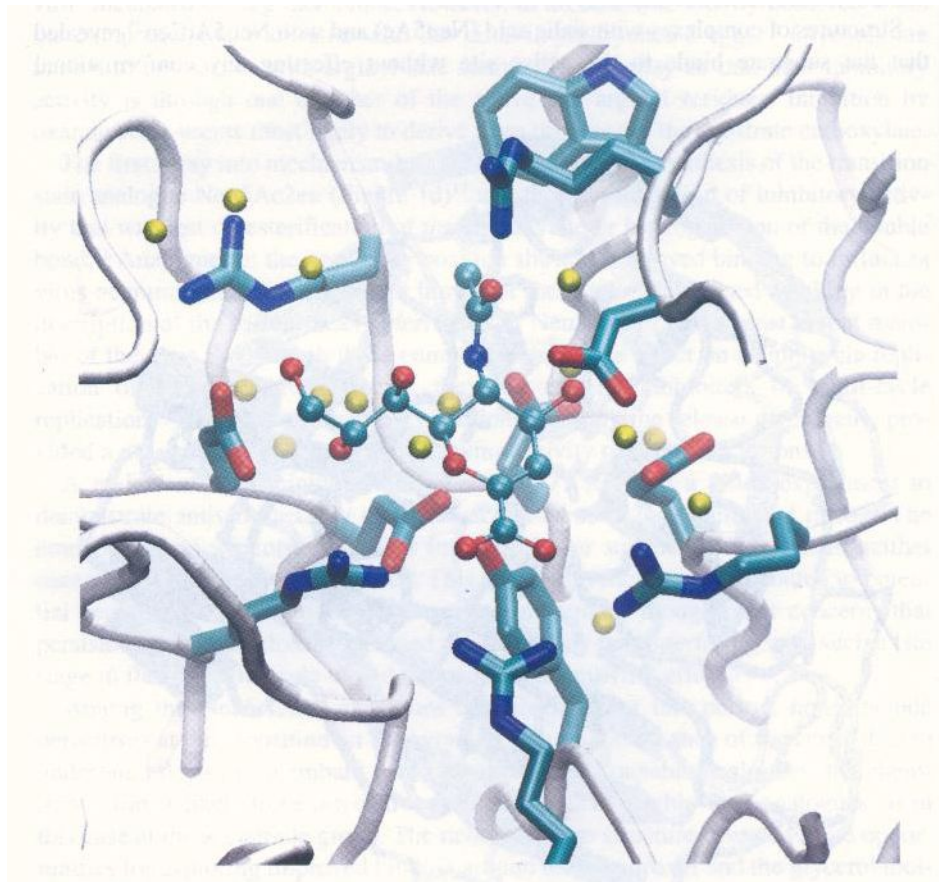


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

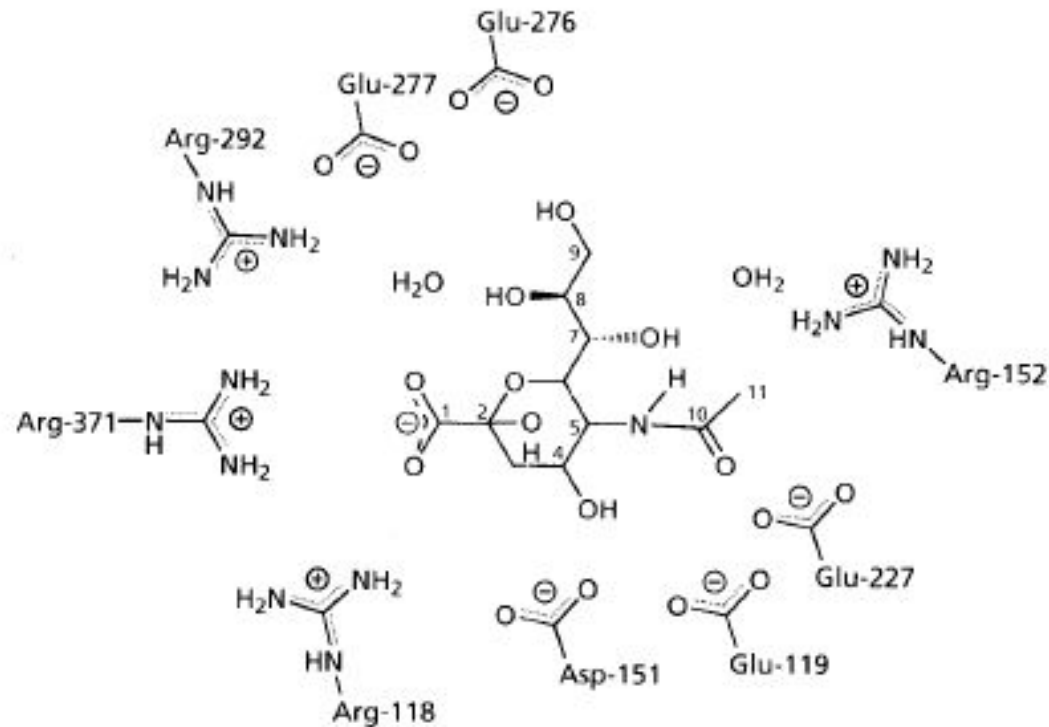
РЕАКЦІЯ, ЯУ КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



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

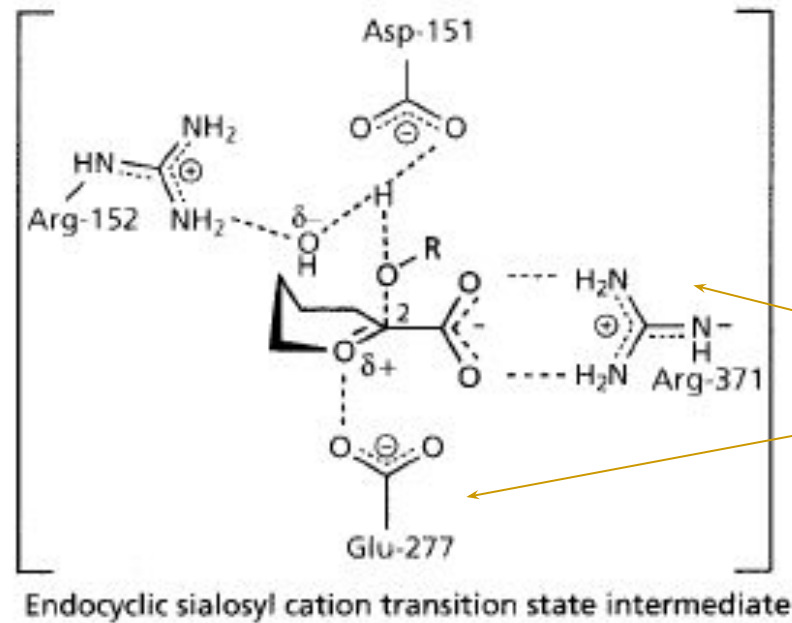


СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНАЗИ З ПРОДУКТОМ



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

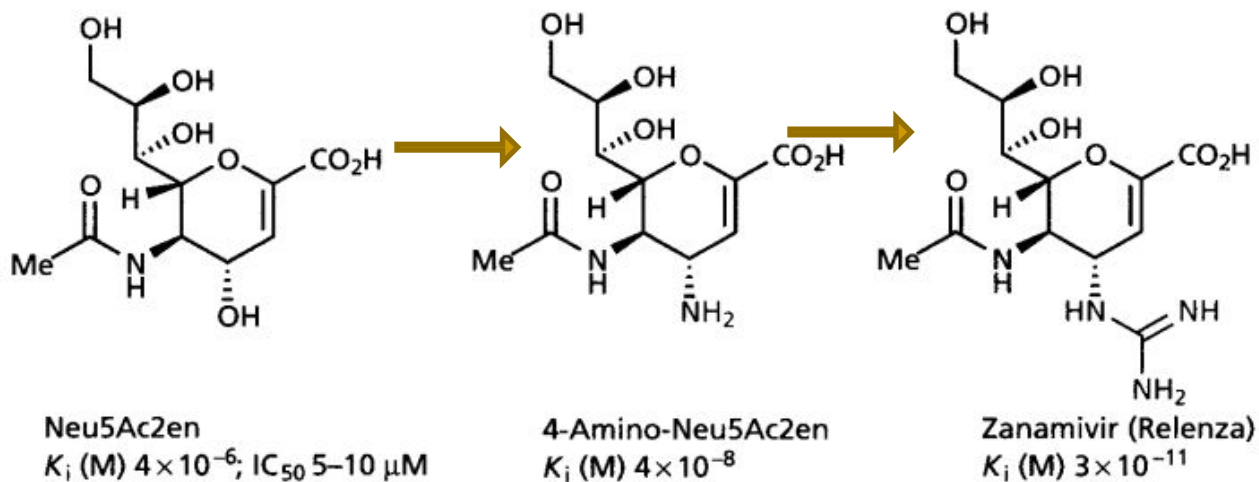
ПЕРЕХІДНИЙ СТАН РЕАКЦІЇ, ЩО КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



Сайт-
спрямований
мутагенез

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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

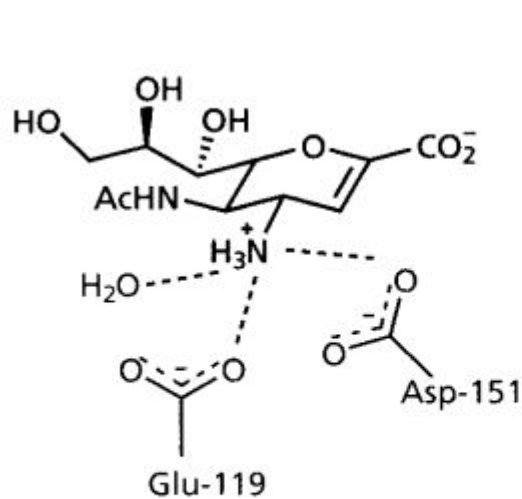


1969

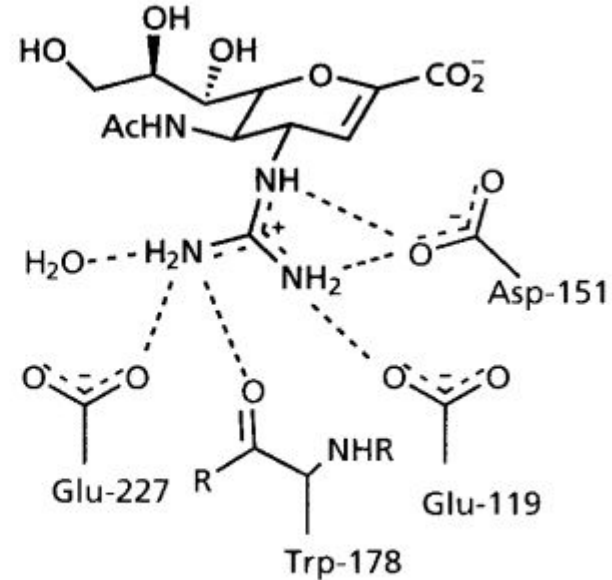
1999

СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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



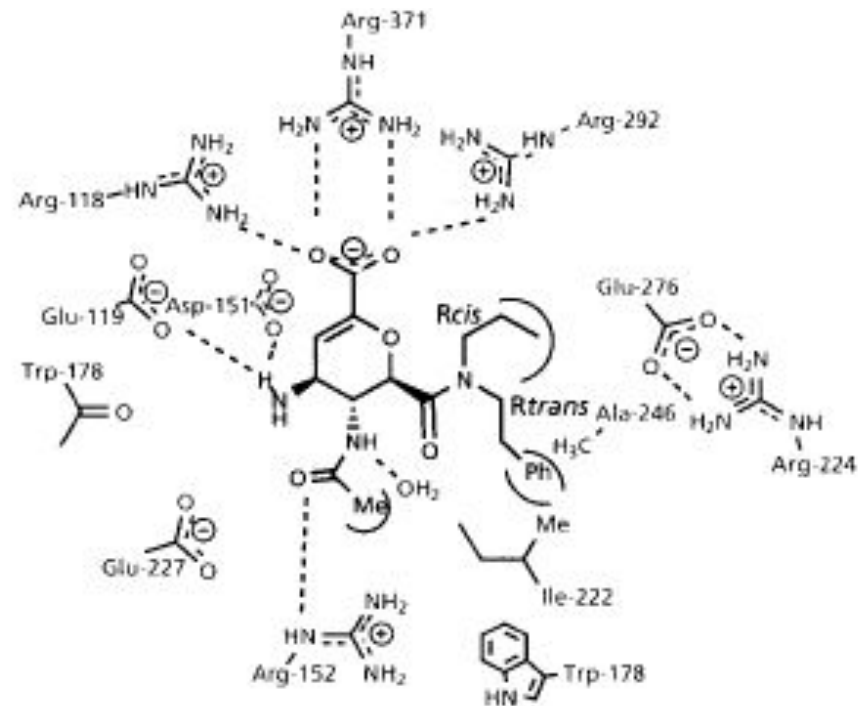
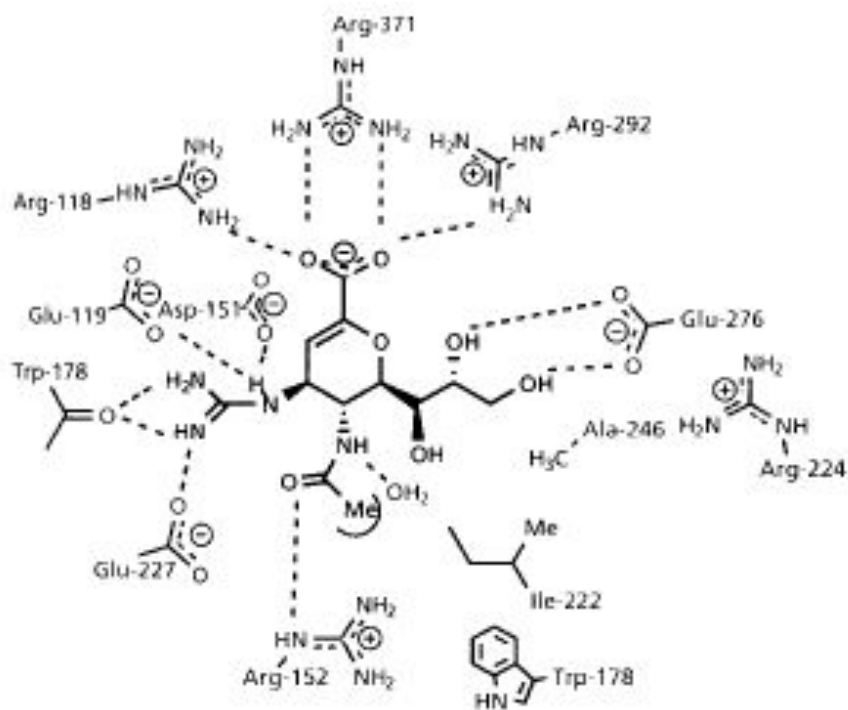
4-Amino-Neu5Ac2en



Zanamivir

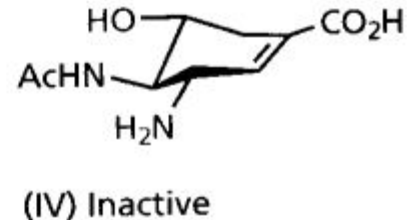
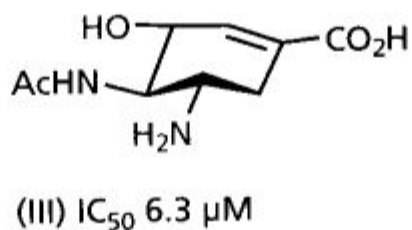
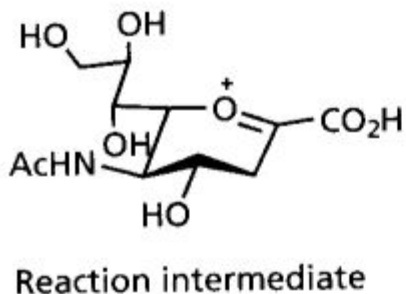
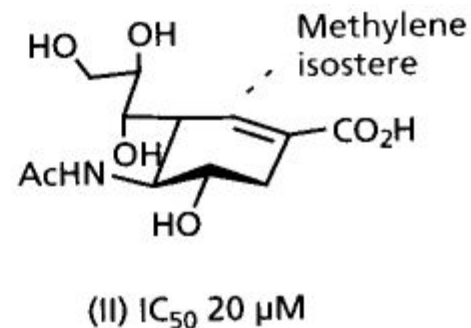
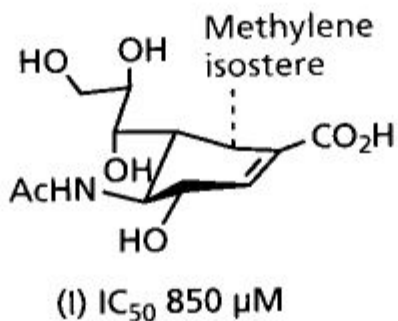
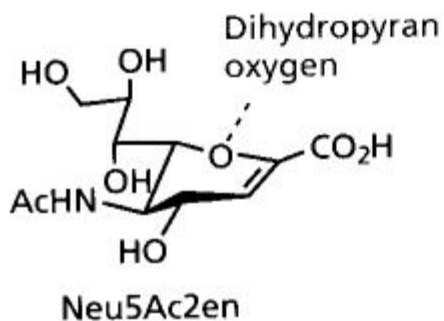
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

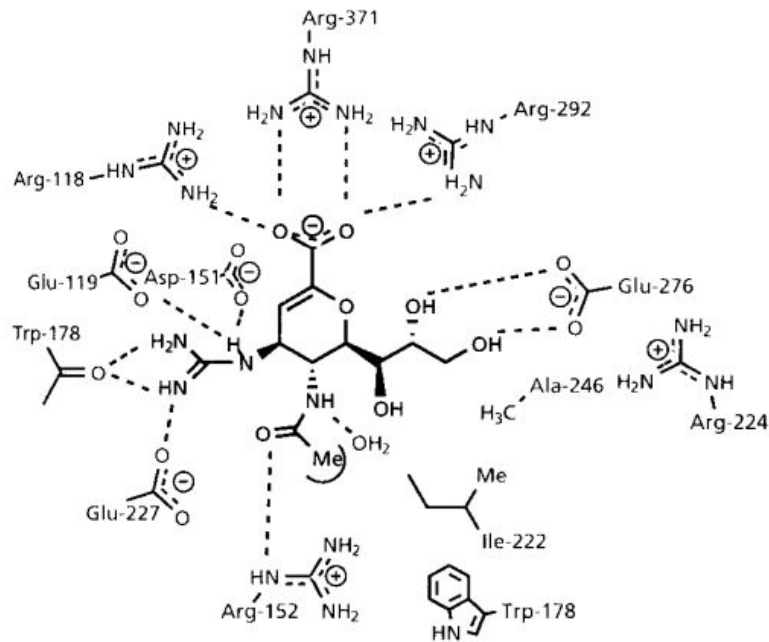
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ІНГІБІТОРИ **NA**. ПОРІВНЯННЯ З ПЕРЕХІДНИМ СТАНОМ



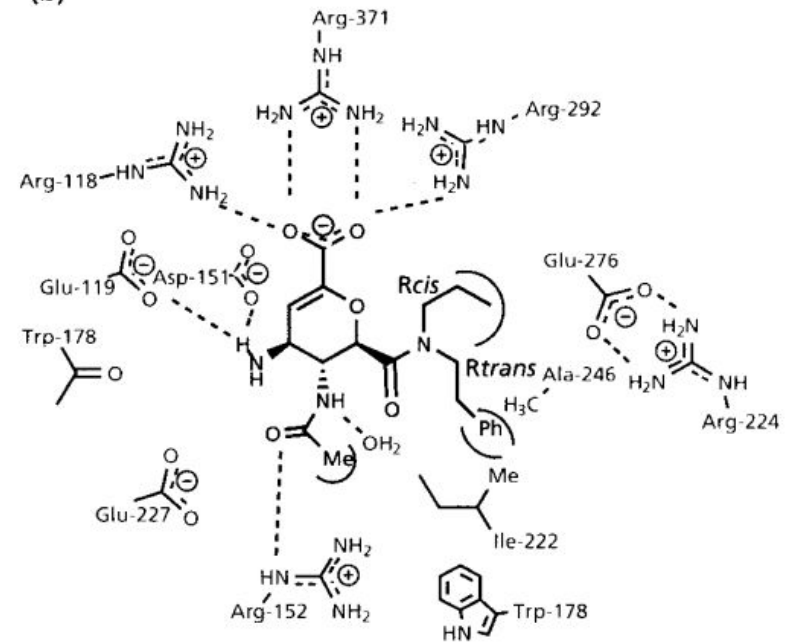
СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА а) ЗНАМІВІР б) КАРБОКСАМІДНИЙ АНАЛОГ

(a)

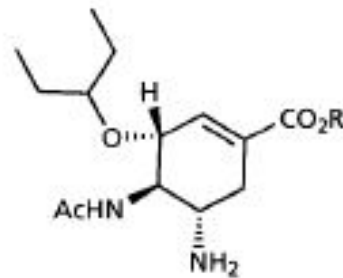


(b)



СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

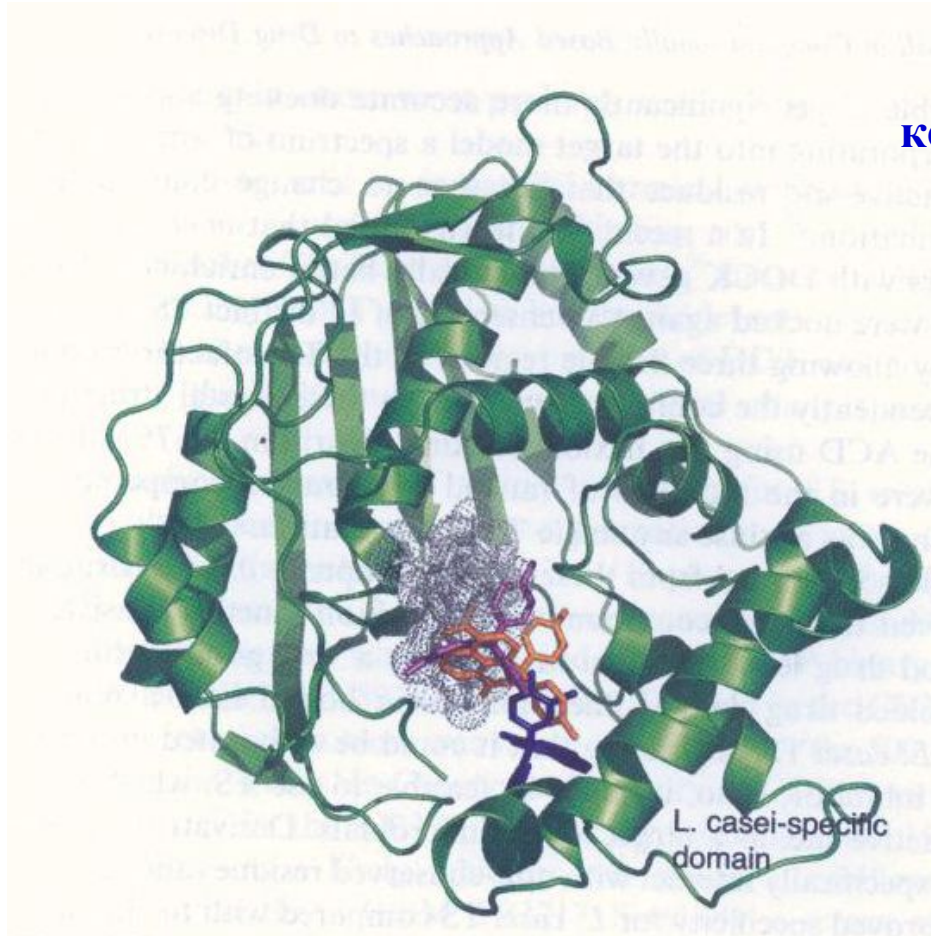
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ТАМІФЛУ (**Hoffman La Roche, Gilead Sciences**)



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

