

---

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

---

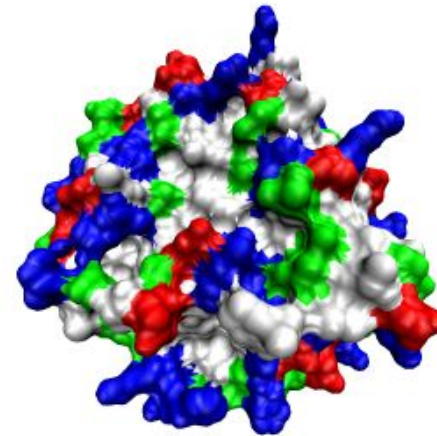
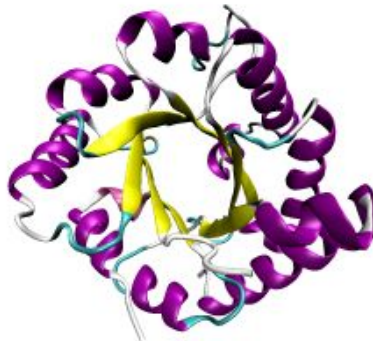
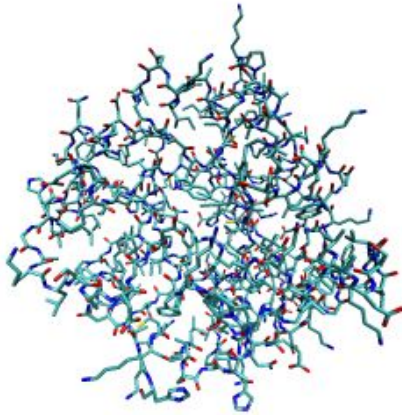
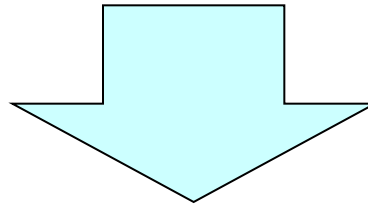
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

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

МЕТОДОМ РСА

ЯМР

МІКРОСКОПІЇ



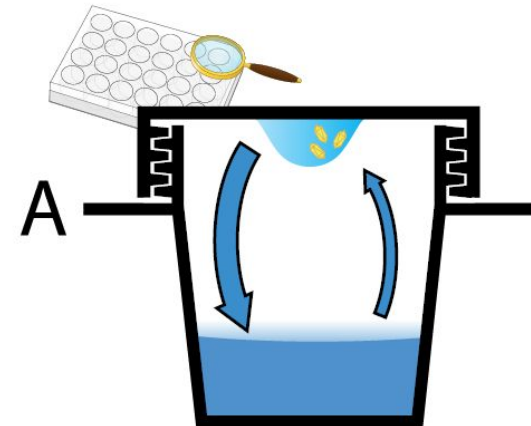
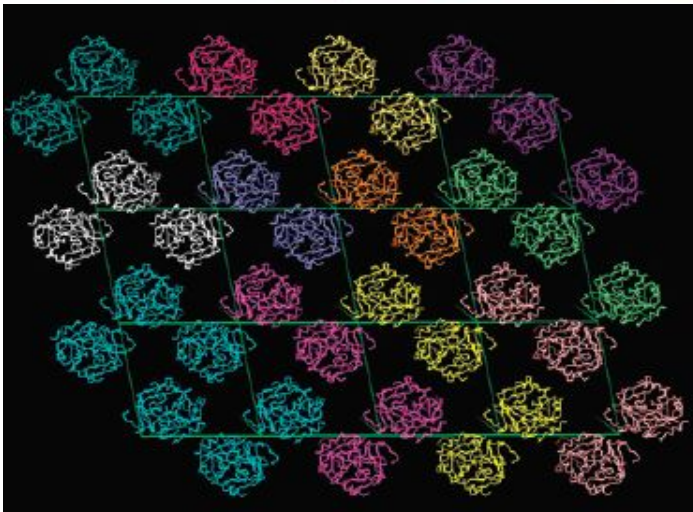
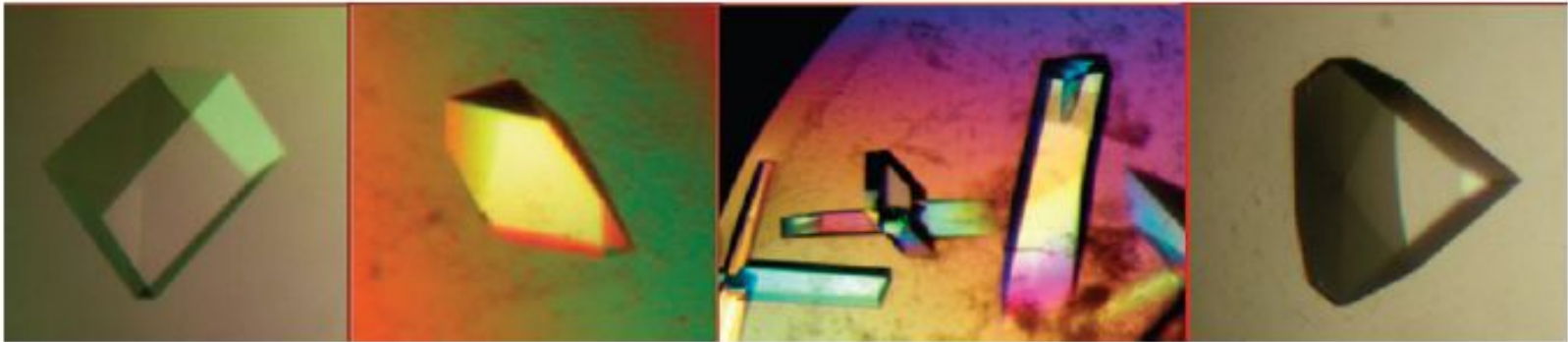
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (СОД)

## 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](http://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



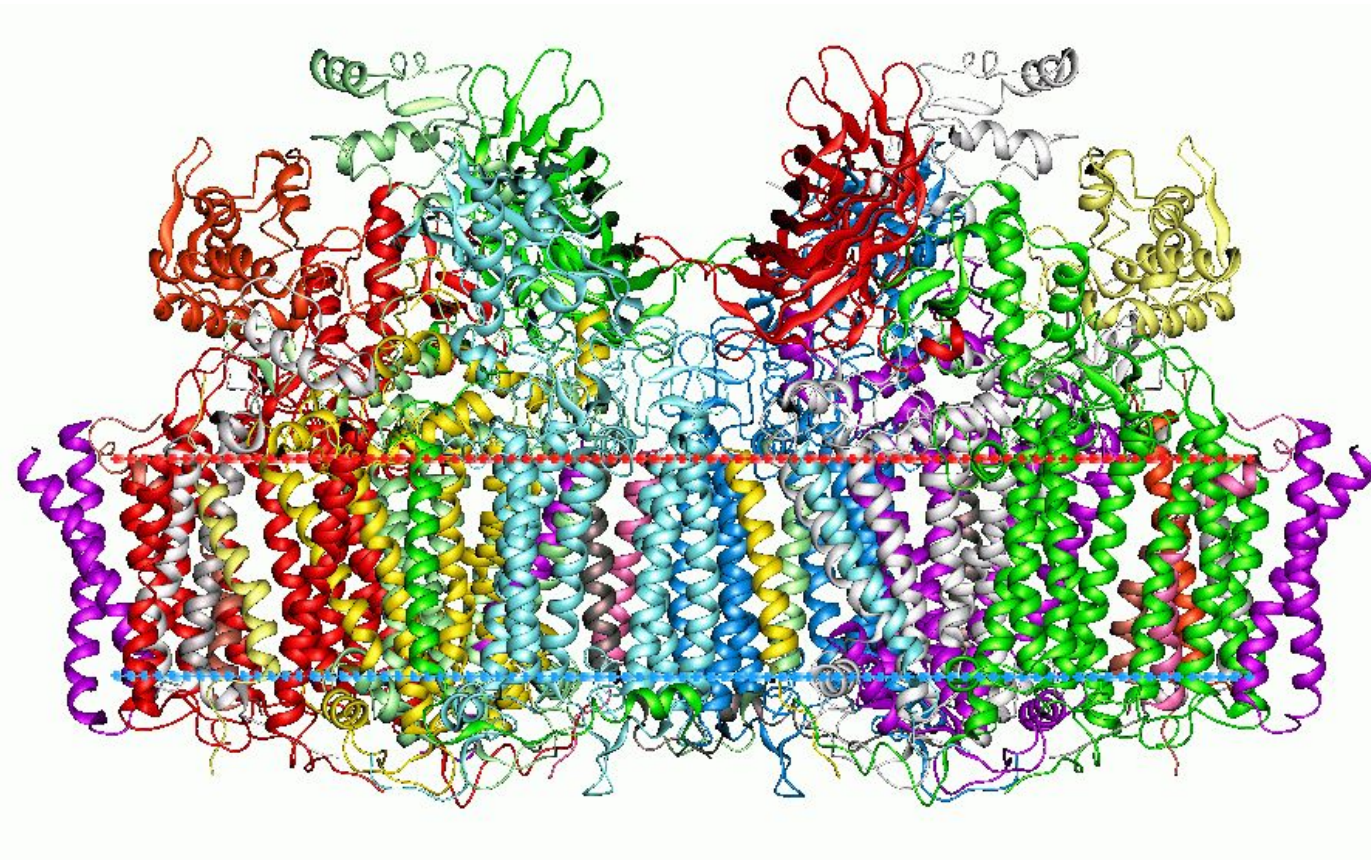
# РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

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 an "Advanced Search" link. The page is organized into several sections:

- Left Sidebar:** Contains three main categories: "MyPDB" (with links for login and registration), "Home" (with links for news, policies, FAQ, contact, etc.), and "Deposition" (with links for deposit services, X-ray, NMR, etc.).
- Main Content Area:** Features a large heading "A Resource for Studying Biological Macromolecules" followed by a paragraph describing the PDB archive and its standards. Below this is another paragraph about the tools and resources provided. A "Hide Welcome Message" link is also present.
- Featured Molecules:** A section titled "Featured Molecules" with a sub-header "(MotM Category View / Previous Features: Hide)" and a "MotM | PSI" link. It includes a "Structural View of Biology" section with a "Protein Synthesis" link and a "Molecule of the Month" section.
- Right Sidebar:** Includes a "Customize This Page" section with a "New Features" link and a "Sitemap" link. Below this is a "Website Release Archive" dropdown menu. Further down is the "RCSB PDB News" section with "Weekly | Quarterly | Yearly" filters and a "Categorized View of Molecule of the Month" for the period 2010-10-12. It also lists "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 set to EN, and several open applications including "Интернет" and "MedChem".

## РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ПРОТЕЇНІВ

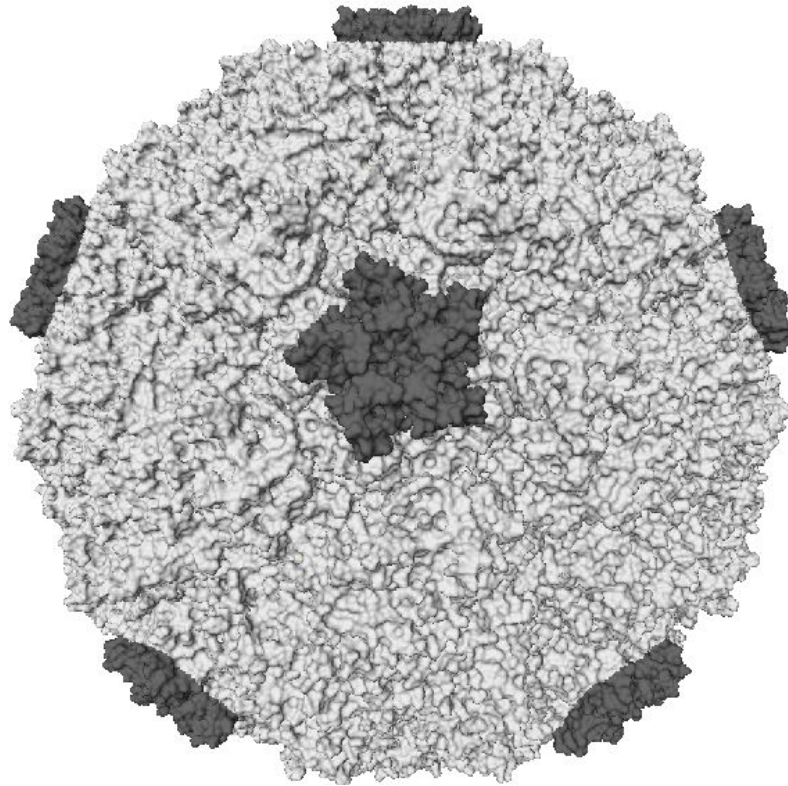


**фотосинтетичний комплекс**



---

# МІКРОСКОПІЯ

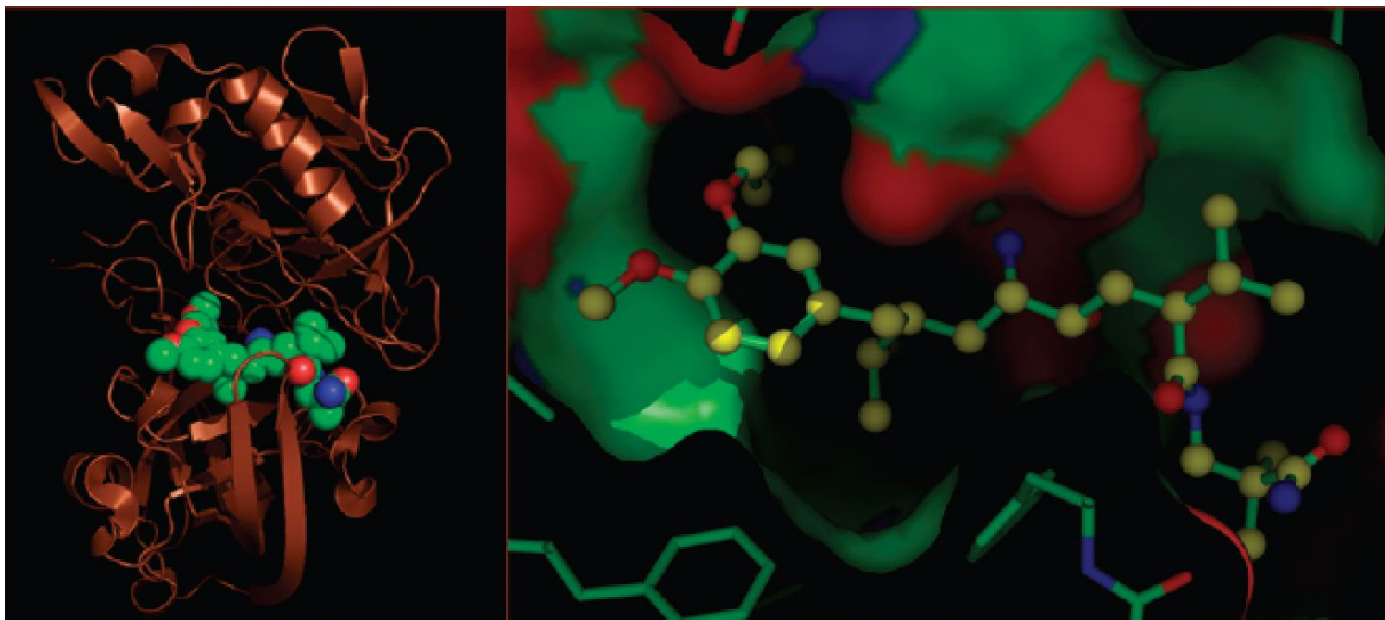


**ріновірус**

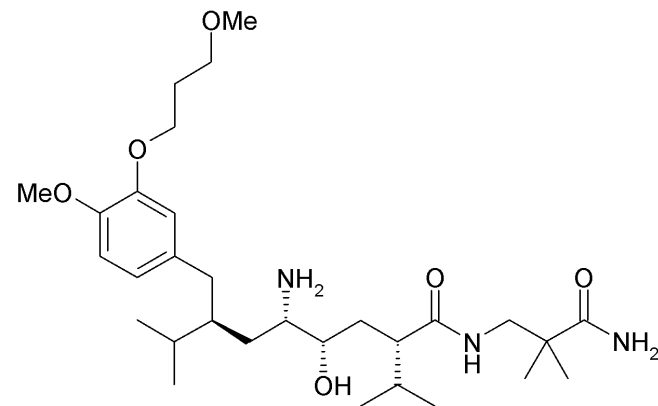
---



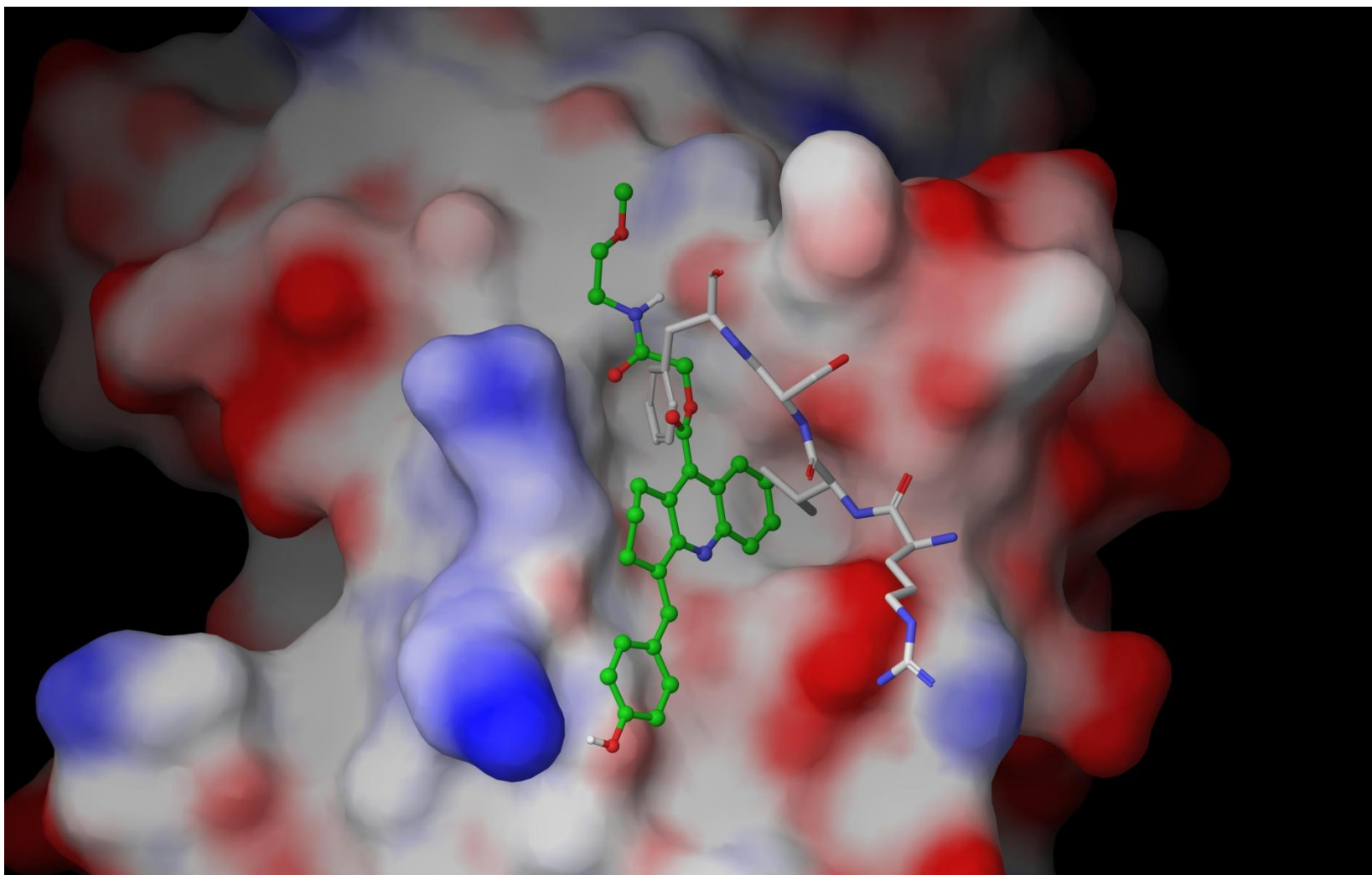
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



**комплекс ренін-аліскірен**

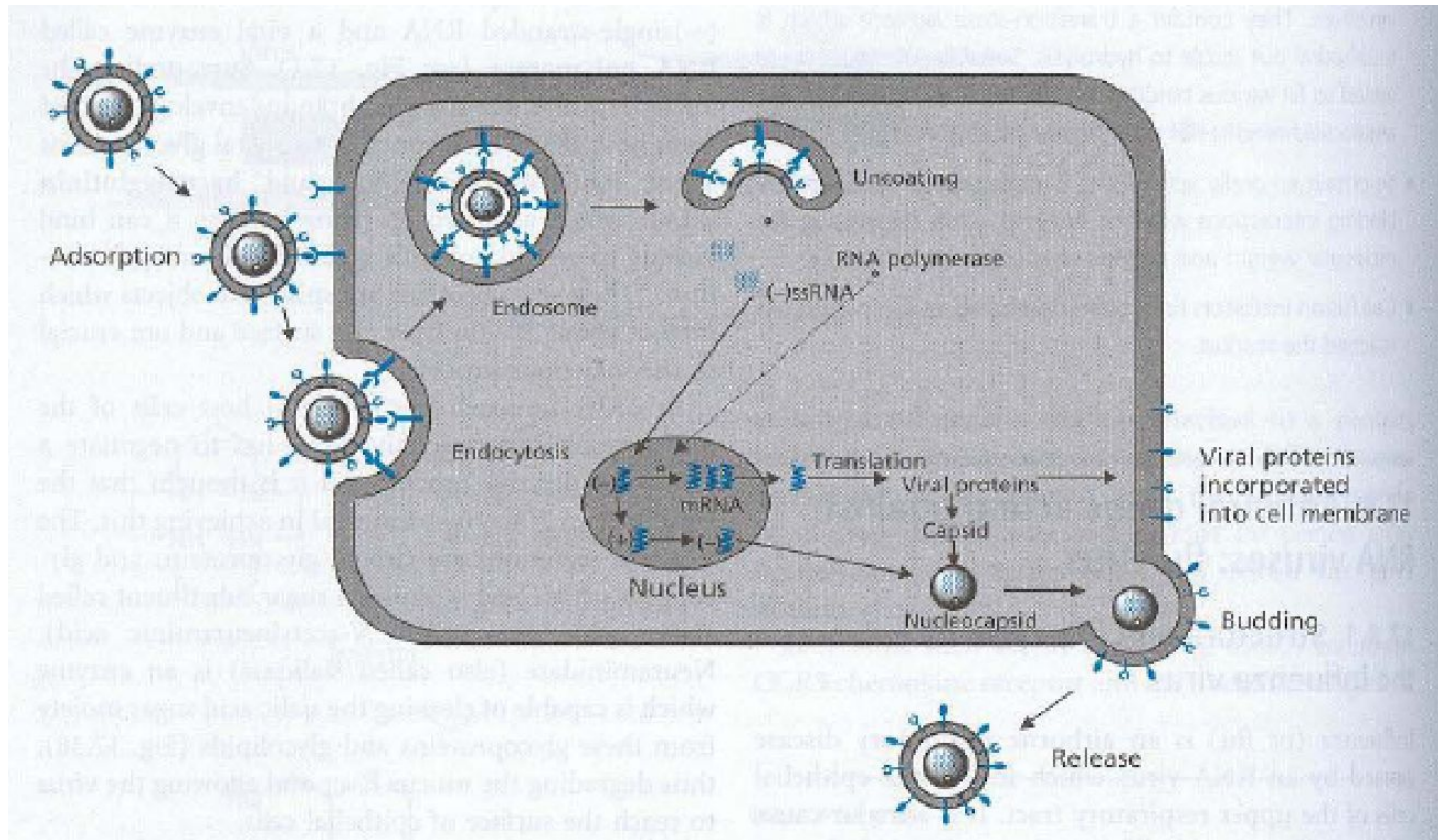


# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



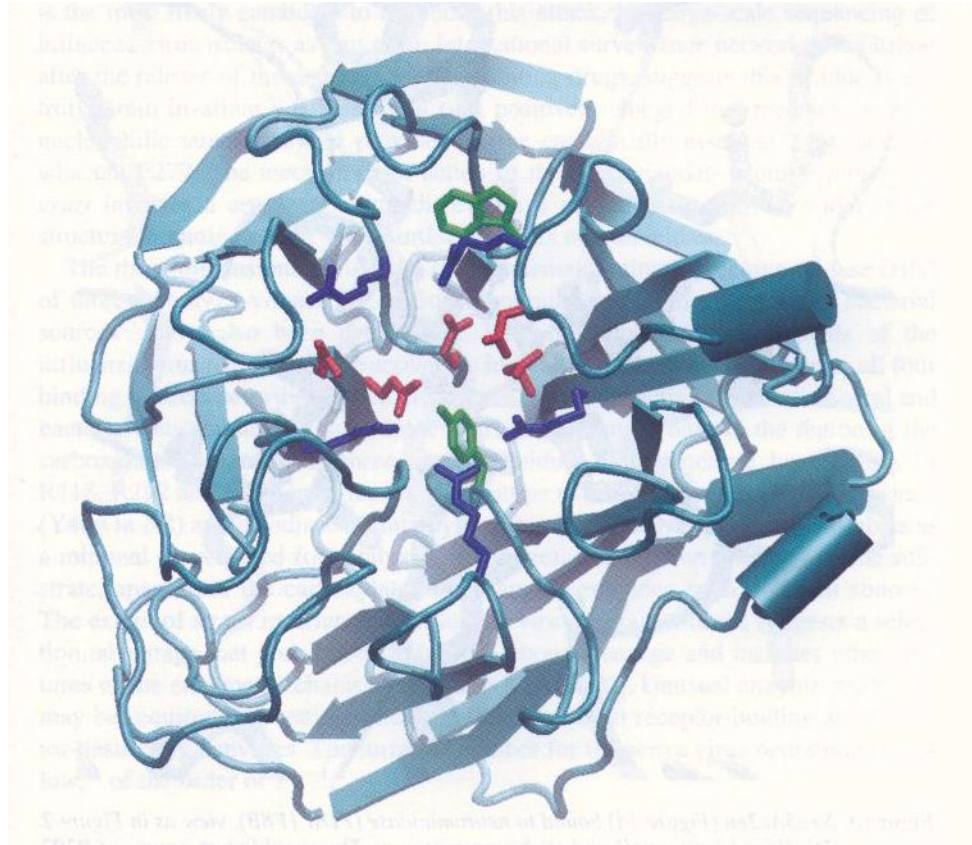
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

ПРИКЛАД – РОЗРОБКА ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ВІРУСУ ГРИПУ



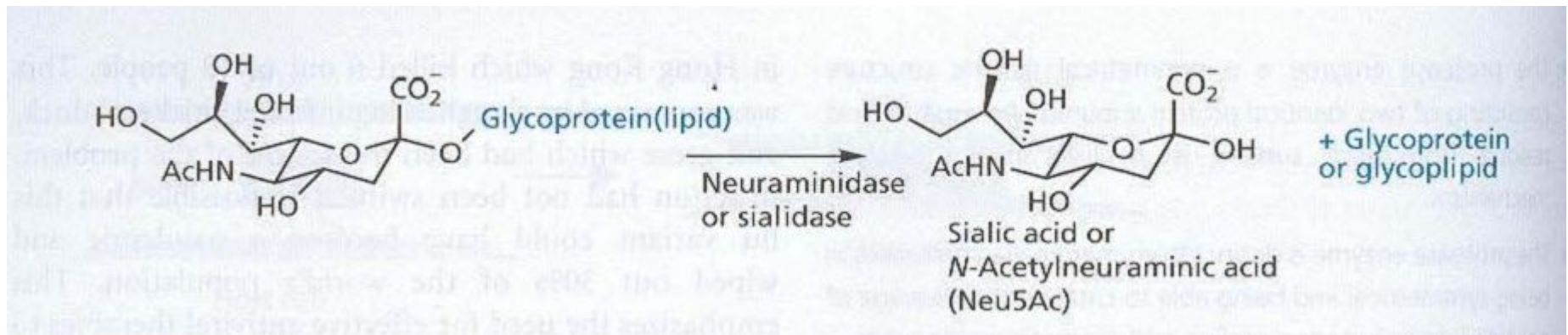
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

## НЕЙРАМІНІДАЗА

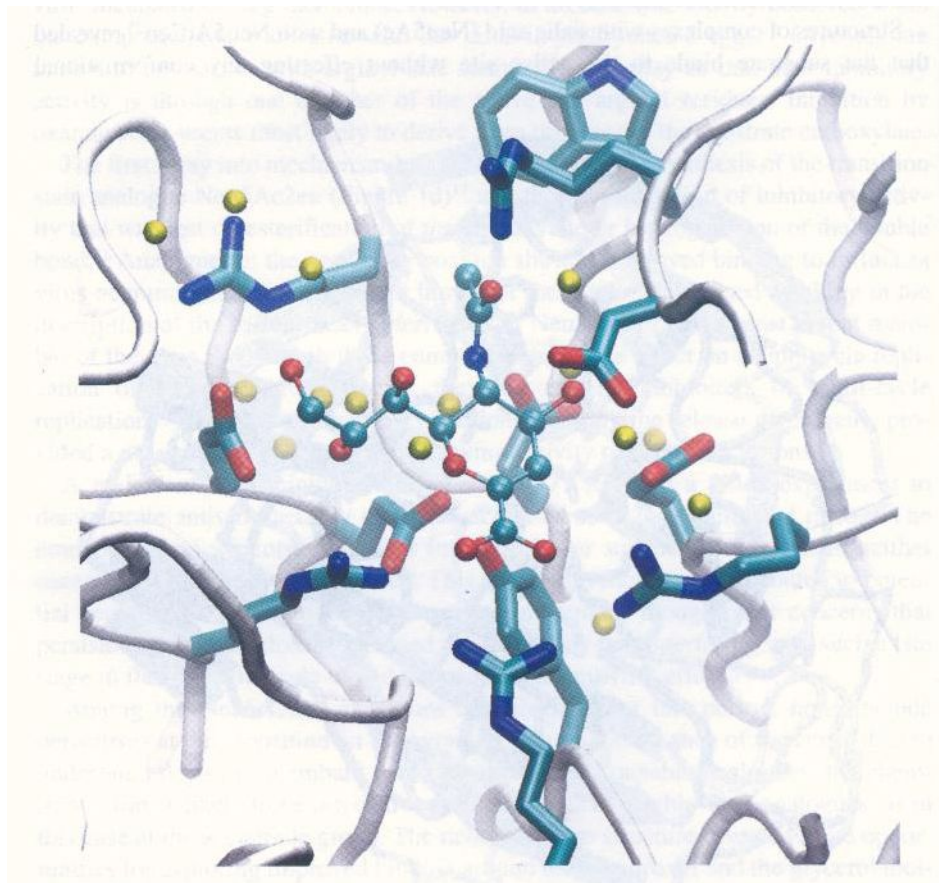


# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

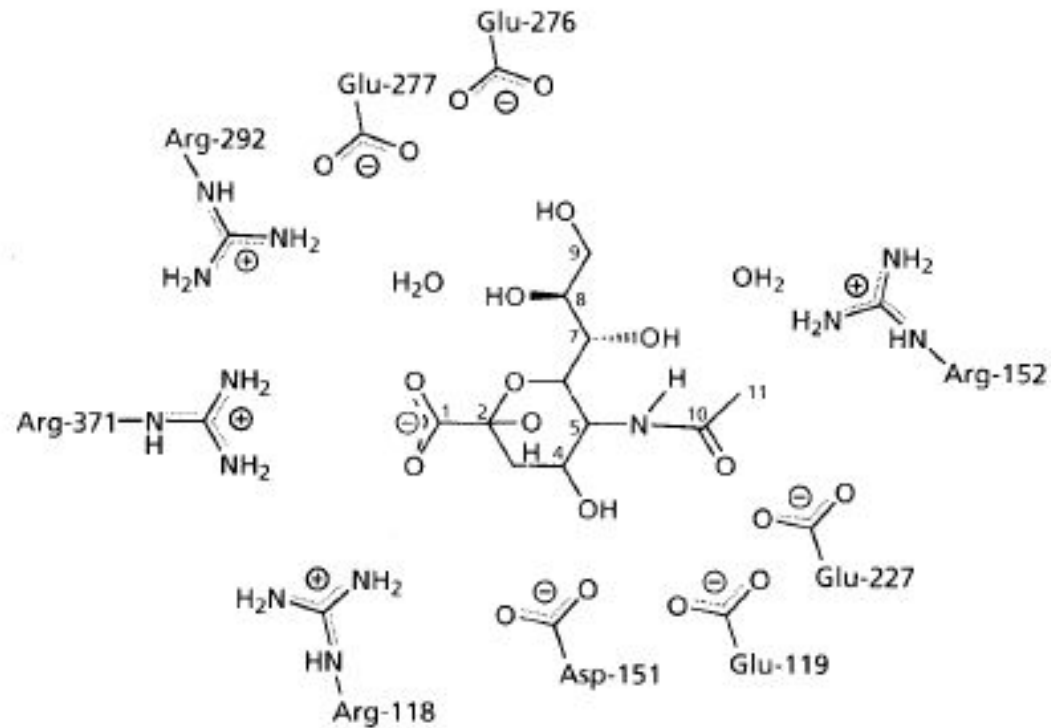
## РЕАКЦІЯ, ЯУ КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА



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

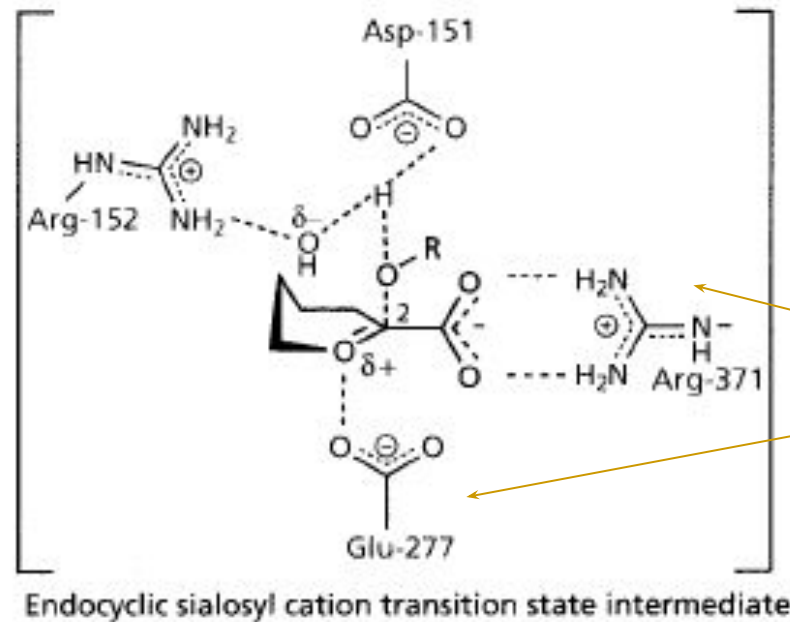


# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД КОМПЛЕКС НЕЙРАМІНАЗИ З ПРОДУКТОМ



# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

## ПЕРЕХІДНИЙ СТАН РЕАКЦІЇ, ЩО КАТАЛІЗУЄ НЕЙРАМІНІДАЗА

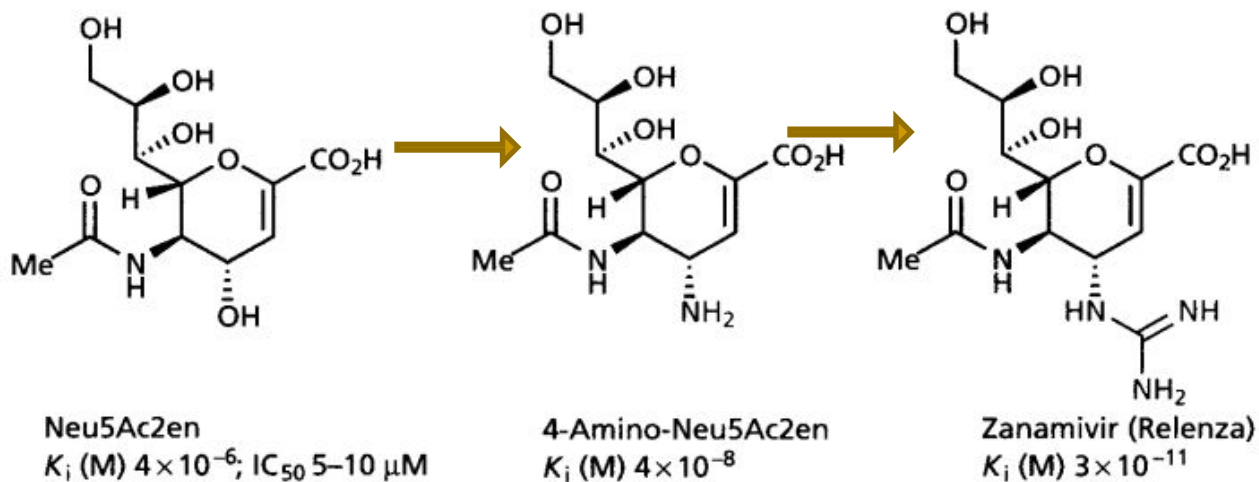


Сайт-  
спрямований  
мутагенез



# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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

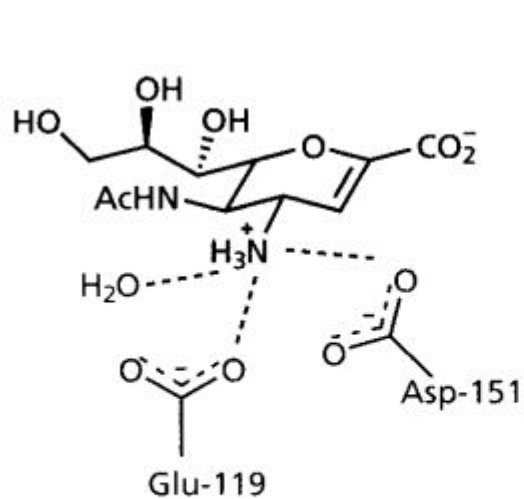


1969

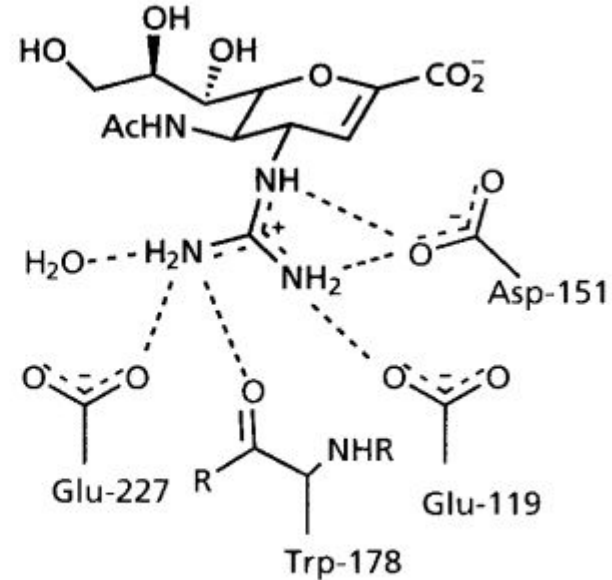
1999

# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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



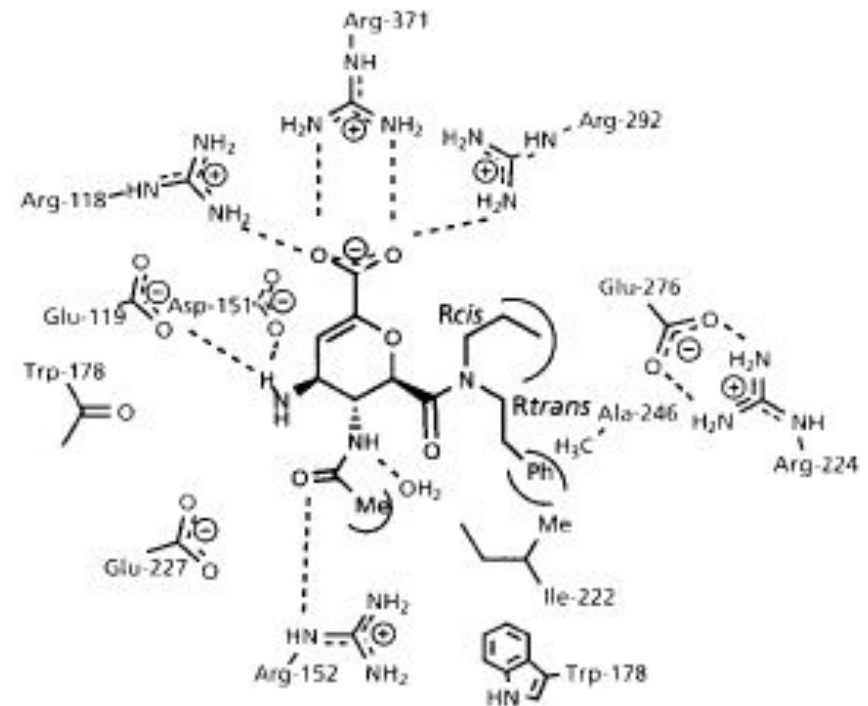
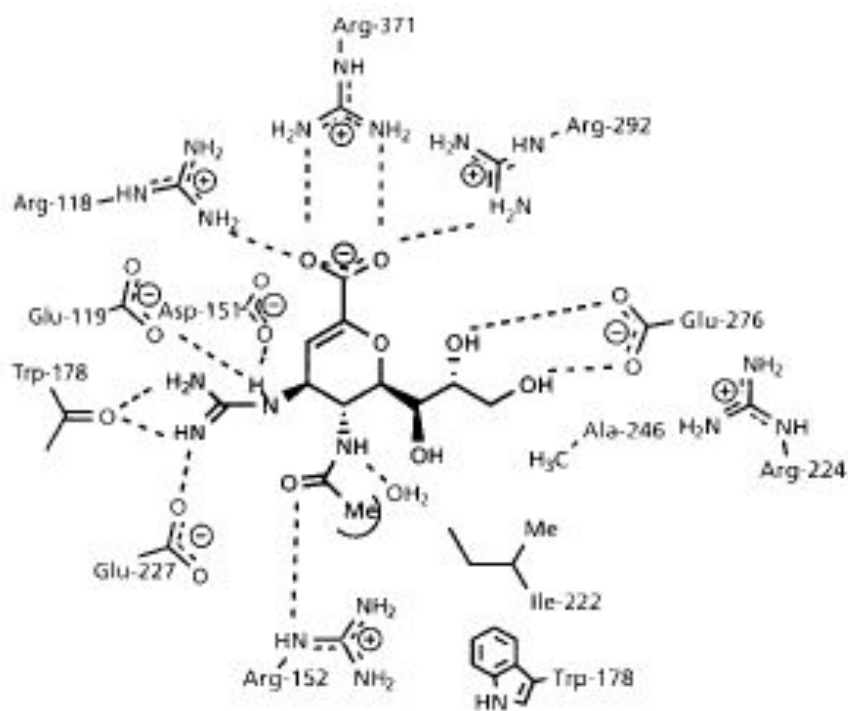
4-Amino-Neu5Ac2en



Zanamivir

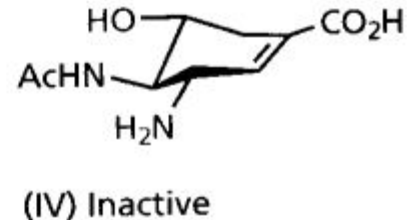
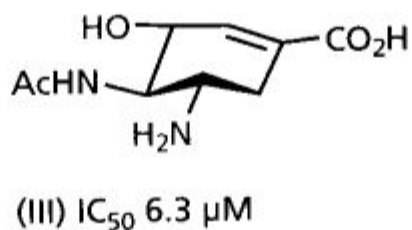
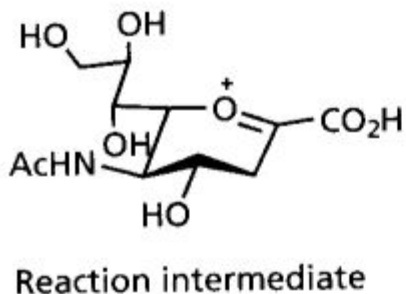
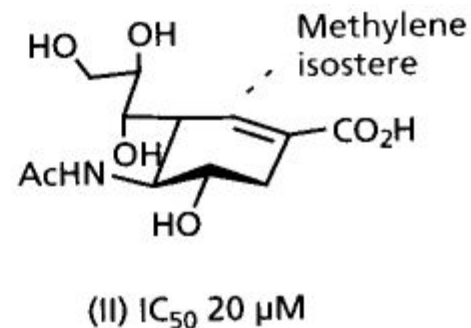
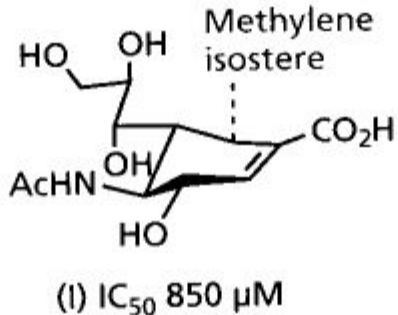
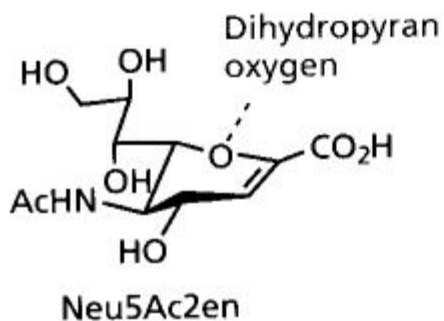
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

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



# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

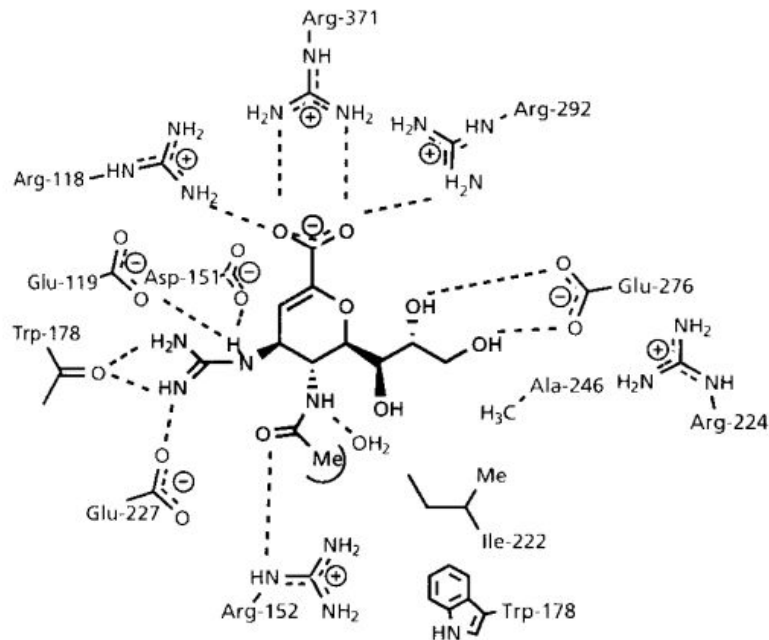
## КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ІНГІБІТОРИ **NA**. ПОРІВНЯННЯ З ПЕРЕХІДНИМ СТАНОМ



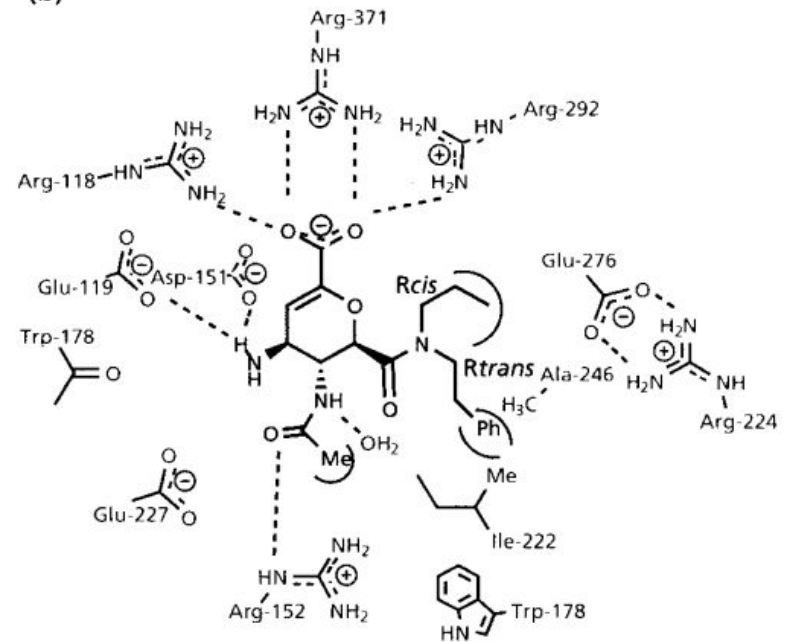
# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

## КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА а) ЗНАМІВІР б) КАРБОКСАМІДНИЙ АНАЛОГ

(a)

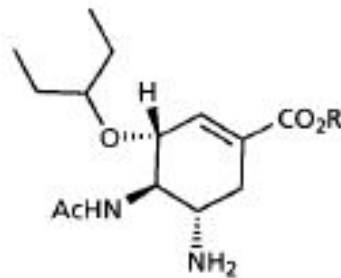


(b)



# СТРУКТУРНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД

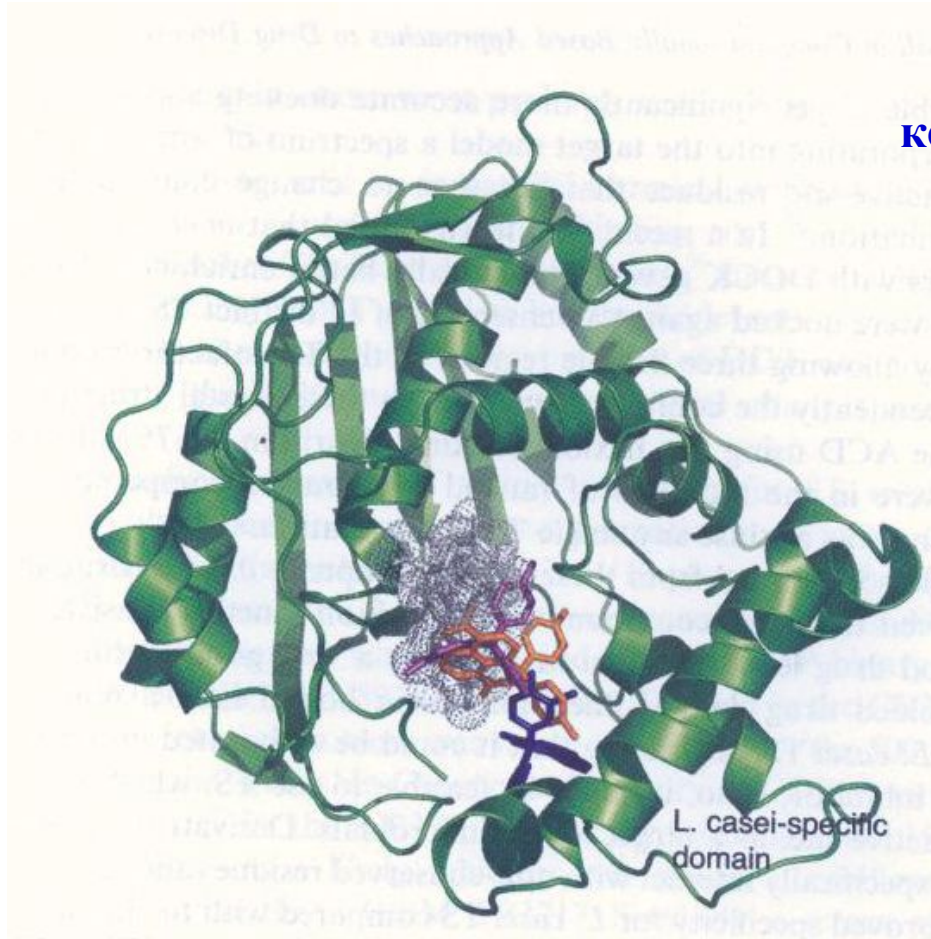
КАРБОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ - ТАМІФЛУ (**Hoffman La Roche,  
Gilead Sciences**)



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

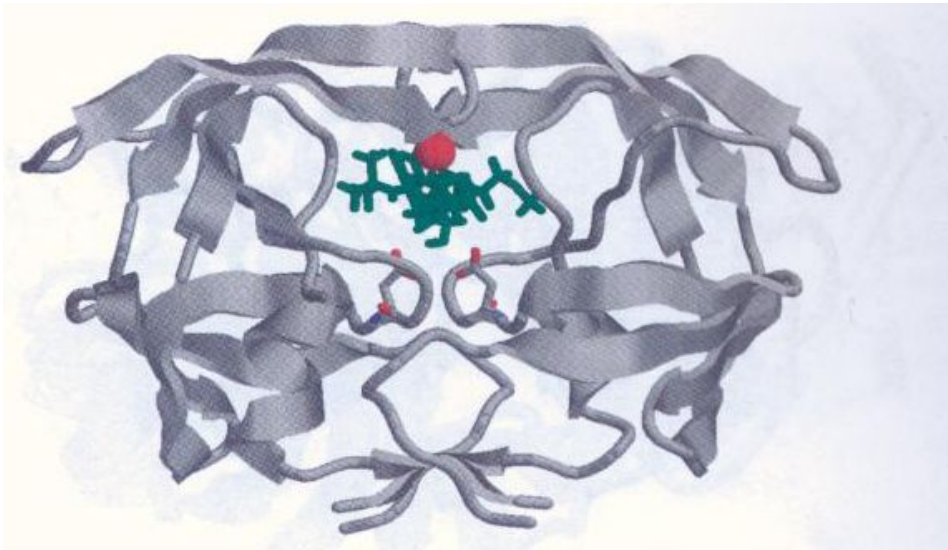
1999

# 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**