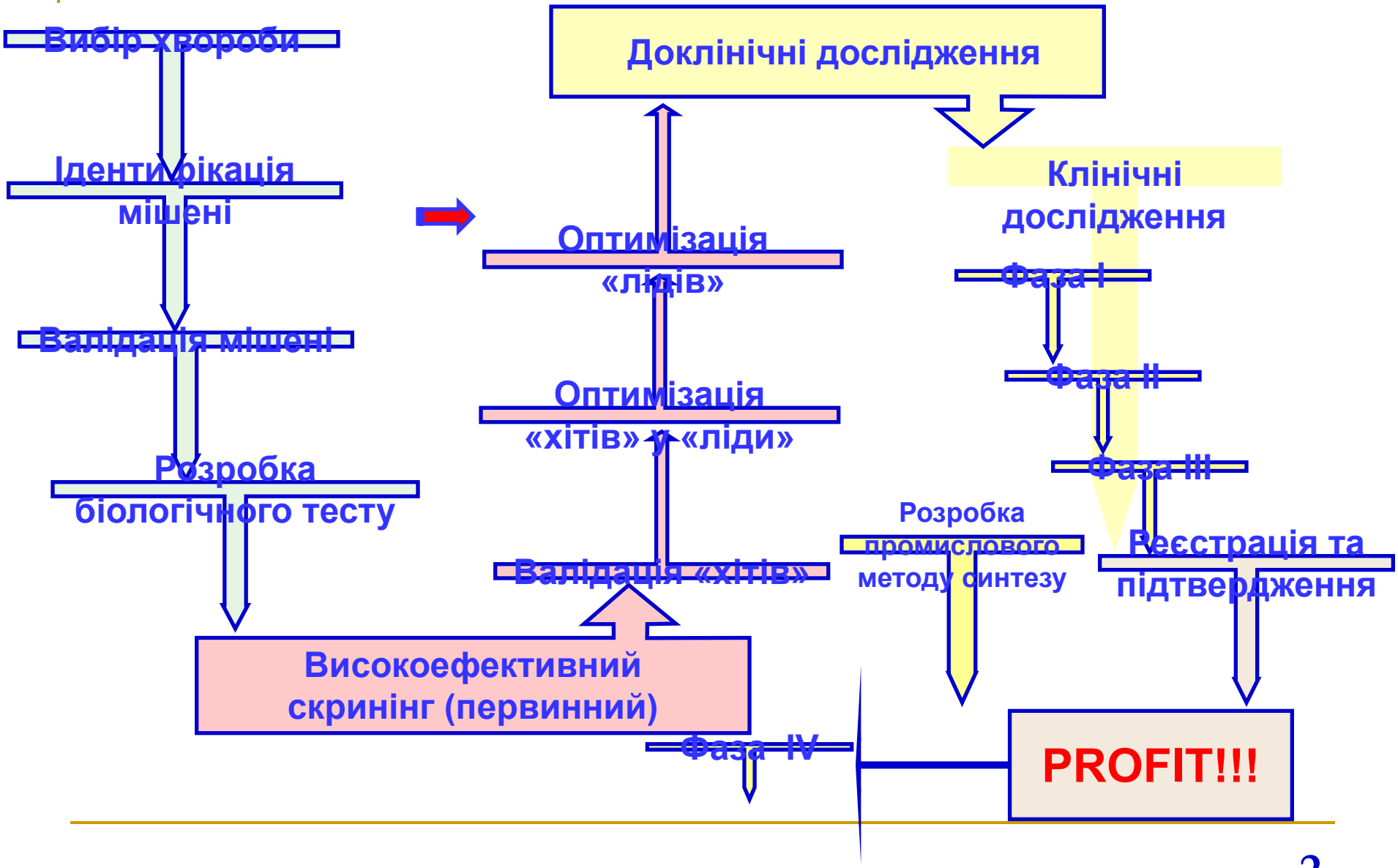
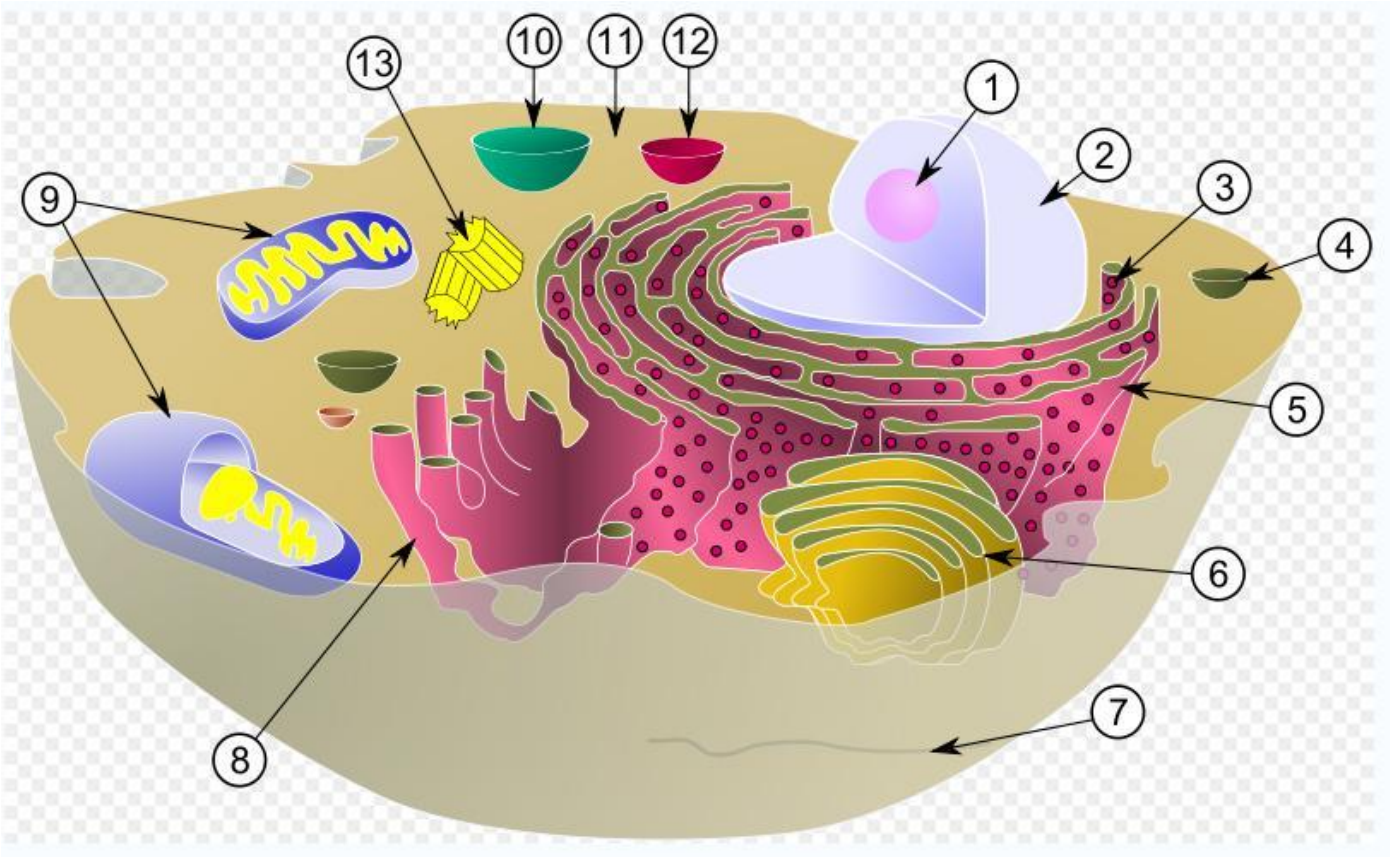
БІОЛОГІЧНІ МІШЕНІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

СУЧАСНИЙ ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

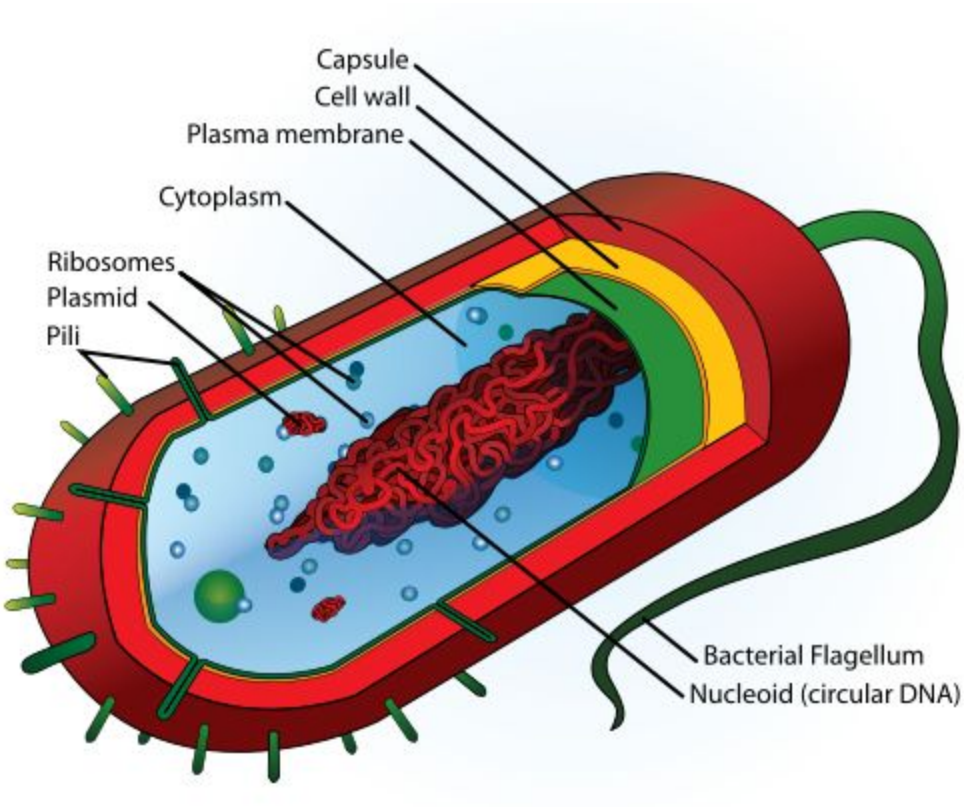


КЛІТИНА – ГОЛОВНА МІШЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



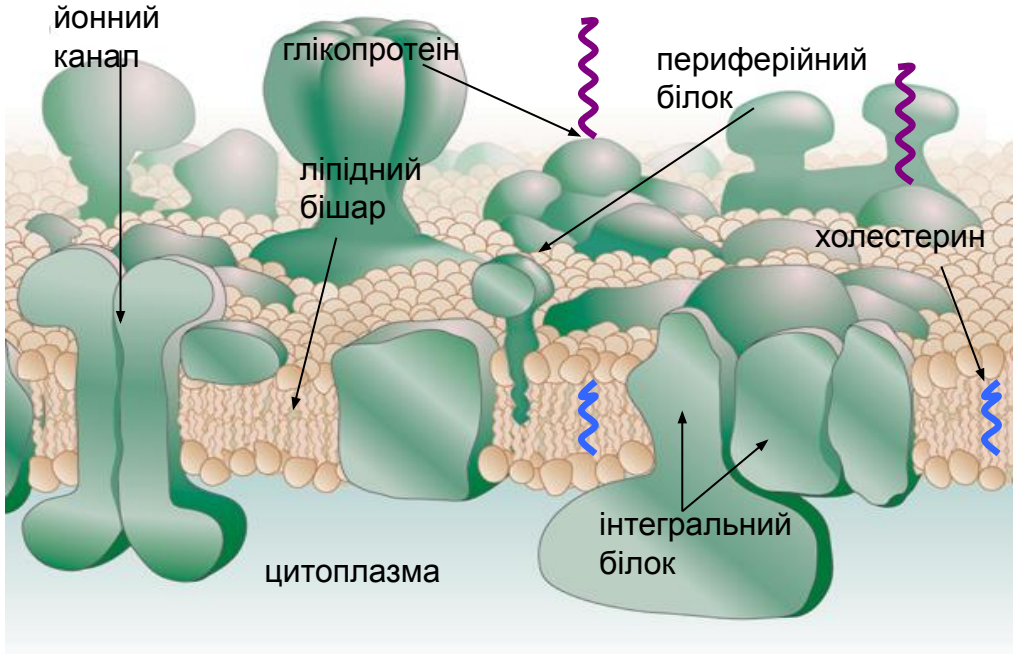
Клітина еукаріот: 1. Ядерце 2. Ядро 3. Рибосома 4. Везикула 5,8 Ендоплазматичний ретикулум 6. Апарат Гольджі 7. Цитоскелет 9. Мітохондрії 10. Вакуоля 11. Цитоплазма 12. Лізосома 13. Центріолі

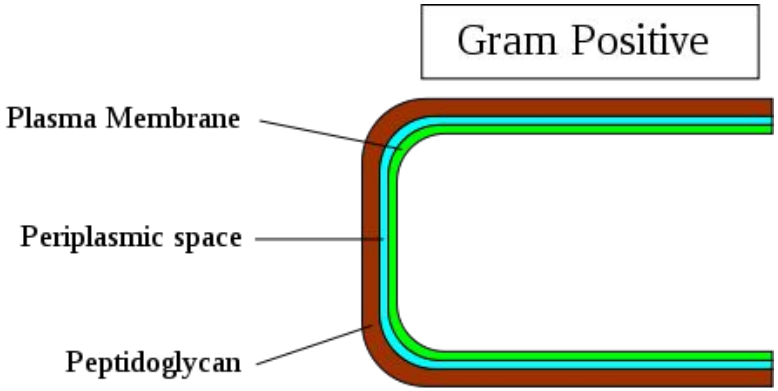
КЛІТИНА – ГОЛОВНА МІШЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

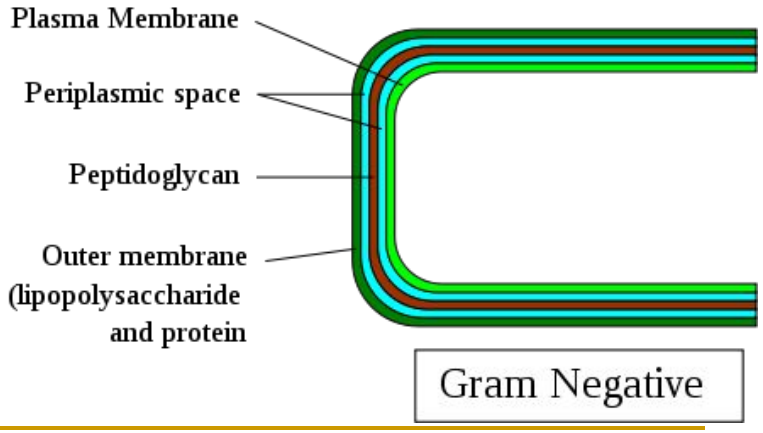


Клітина прокаріот

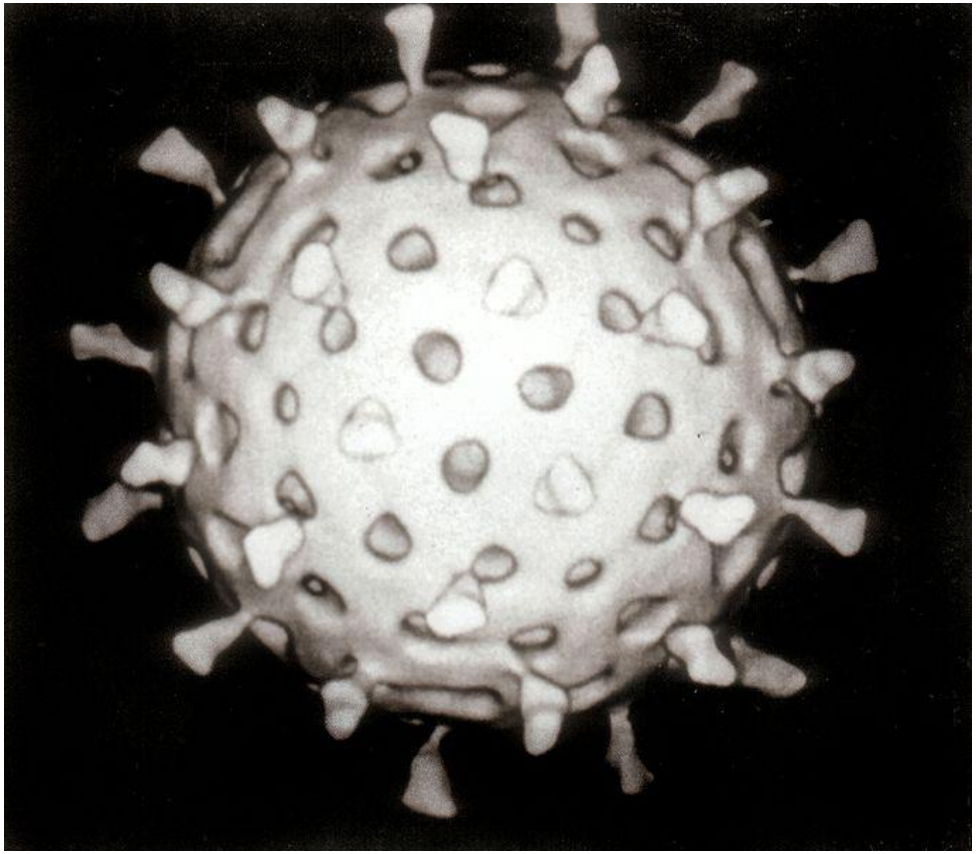
КЛІТИННА МЕМБРАНА







ВІРУСИ – МІШЕНІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



Ротавірус під електронним мікроскопом

НА МОЛЕКУЛЯРНОМУ РІВНІ ГОЛОВНИМИ МІШЕНЯМИ ЛІКІВ Є:

- ПЕПТИДИ І ПРОТЕЇНИ

- НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ

- (ПОЛІ)САХАРИДИ

- ЛІПІДИ

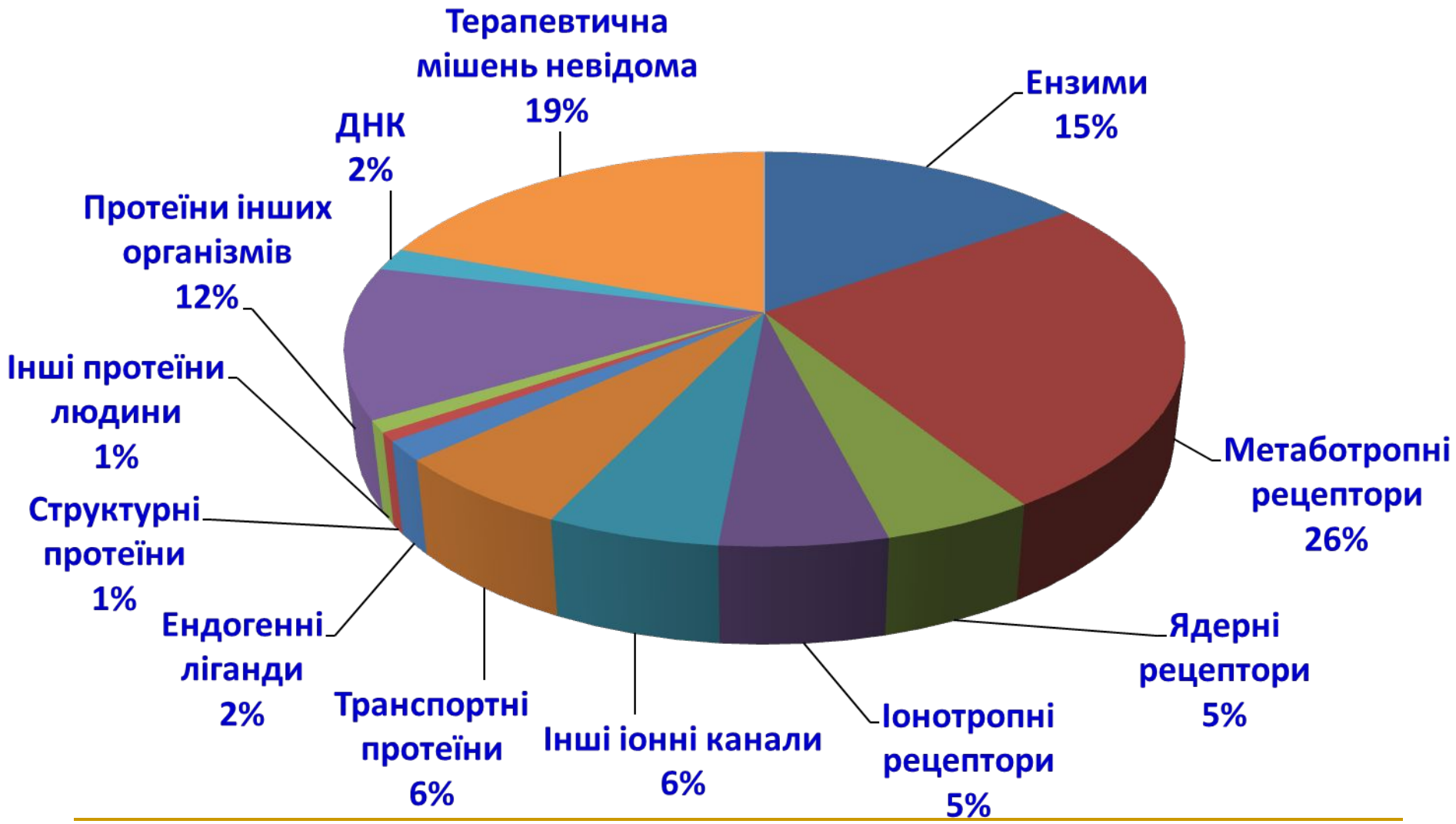
ЛІГАНД – БУДЬ-ЯКА МОЛЕКУЛА, ЩО ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З БІОЛОГІЧНОЮ МІШЕННЮ І ВИКЛИКАЄ ПЕВНИЙ ЕФЕКТ

ПЕТИДИ ТА БІЛКИ ЯК БІОЛОГІЧНІ МІШЕНІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- ЕНЗИМИ
- РЕЦЕПТОРИ
- ТРАНСПОРТНІ ПРОТЕЇНИ
- ЙОННІ КАНАЛИ
  (іноді відносять до рецепторів та транспортних протеїнів)

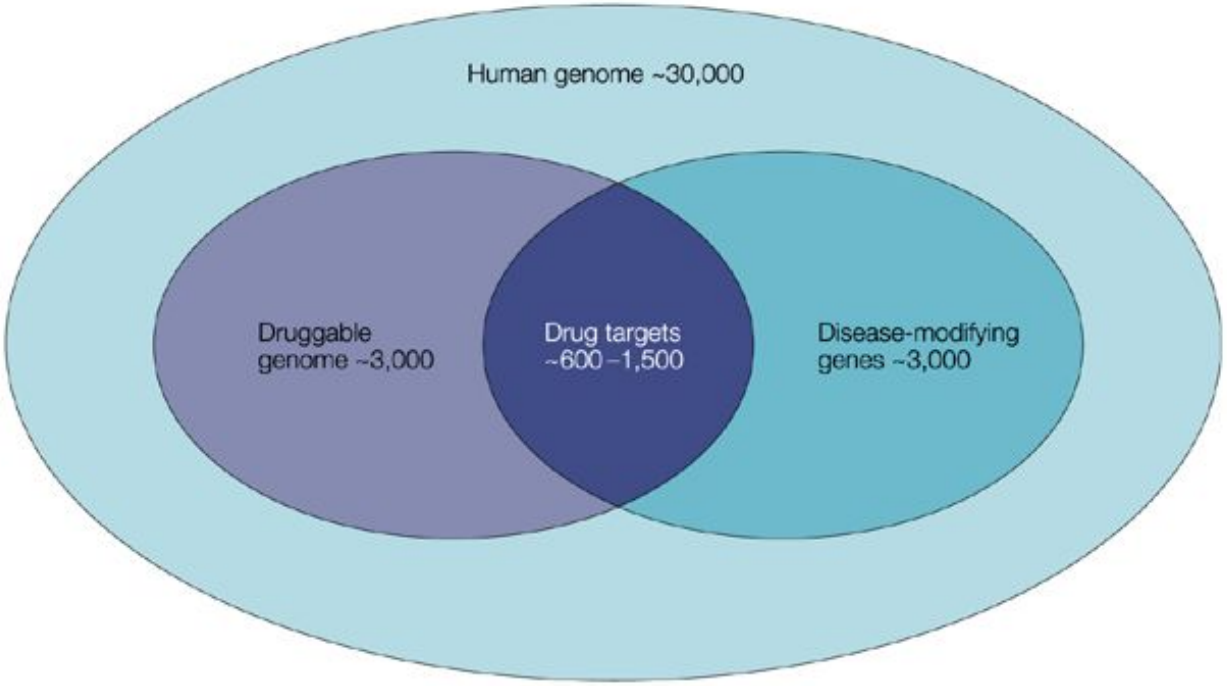
- структурні протеїни
- ендогенні ліганди інших протеїнів
- інші

БІОЛОГІЧНІ МІШЕНІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
(DrugBank, травень 2009, 1542 л/з)



БІОЛОГІЧНА МІШЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- **DRUGGABLE**
- ВПЛИВАЄ НА ПЕВНУ ХВОРОБУ



ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІШЕНІ

- МЕТОДИ «ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»

ФЕНОТИП:
- сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку
- будь-яка спостережувана характеристика чи риса організму

- ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ
  ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА/ГЕНОМІКА

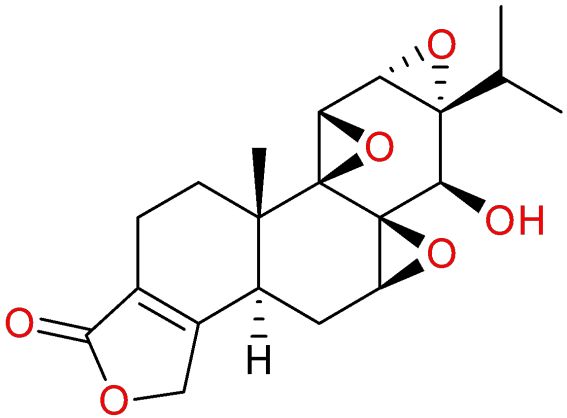
- АФІННЕ РОЗДІЛЕННЯ
  ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

«ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»: ПРИКЛАД

Tripterygium wilfordii

雷公藤 (лей гонг тенг)

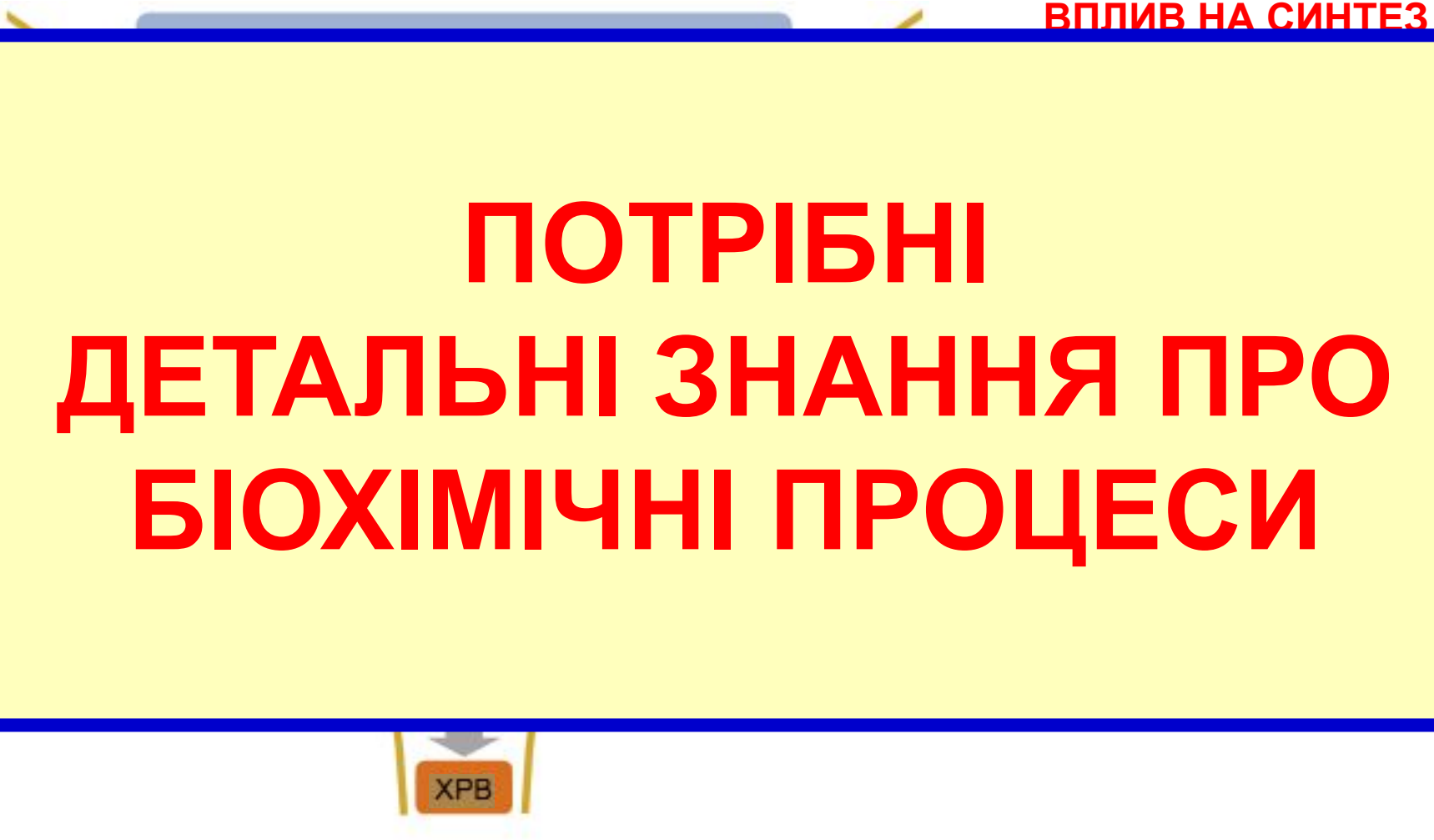
«лоза бога грому»



ТРІПТОЛІД

ВХІДНІ ДАНІ ПРО ФЕНОТИП:
ТРІПТОЛІД ПРИГНІЧУЄ РІСТ ПУХЛИН

«ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»: ПРИКЛАД



ПОТРІБНІ ДЕТАЛЬНІ ЗНАННЯ ПРО БІОХІМІЧНІ ПРОЦЕСИ

ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІШЕНІ

- МЕТОДИ «ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»

ФЕНОТИП:
- сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку
- будь-яка спостережувана характеристика чи риса організму

- ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ
  ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА/ГЕНОМІКА

- АФІННЕ РОЗДІЛЕННЯ
  ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

ГЕНЕТИЧНА МОДИФІКАЦІЯ ФЕНОТИПУ

мутації **надекспресія генів**
нокаут генів **РНК-інтерференція (RNAi)**

ВСТАНОВЛЕННЯ ФЕНОТИПІВ З НЕТИПОВОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО СПОЛУКИ

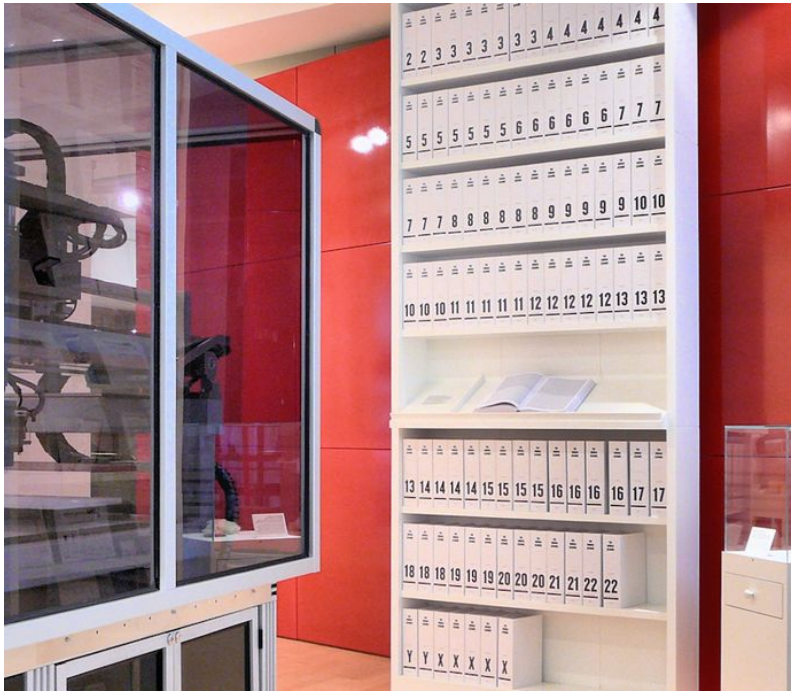
ВИДІЛЕННЯ ГЕНУ, ВІДПОВІДАЛЬНОГО ЗА ЗМІНУ (А ОТЖЕ, ВСТАНОВЛЕННЯ МІШЕНІ)

ГЕНОМІКА

ГЕНОМ – СУКУПНА СПАДКОВА ІНФОРМАЦІЯ ОРГАНІЗМУ, ВИРАЖЕНА У ДНК (ЧИ РНК)

ГЕНОМІКА – ВИВЧЕННЯ ГЕНОМУ

ГЕНОМНИЙ ПРОЕКТ – ДОСЛІДЖЕННЯ ПО ВСТАНОВЛЕННЮ ПОВНОЇ ПОСЛІДОВНОСТІ ГЕНОМУ ОРГАНІЗМУ (*ЛЮДИНА* – ***2003***)



МЕТОДИ ГЕНОМІКИ

ІДЕОЛОГІЯ – МЕТОДИ ГЕНЕТИКИ, АЛЕ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ ВСЬОГО ГЕНОМУ ЧИ ЙОГО ПЕВНОЇ ЧАСТИНИ

Приклад:

використання бібліотек **siRNA** для РНК-інтерференції різних частин геному людини та інших організмів

Saccharomyces cerevisiae

Caenorhabditis elegans

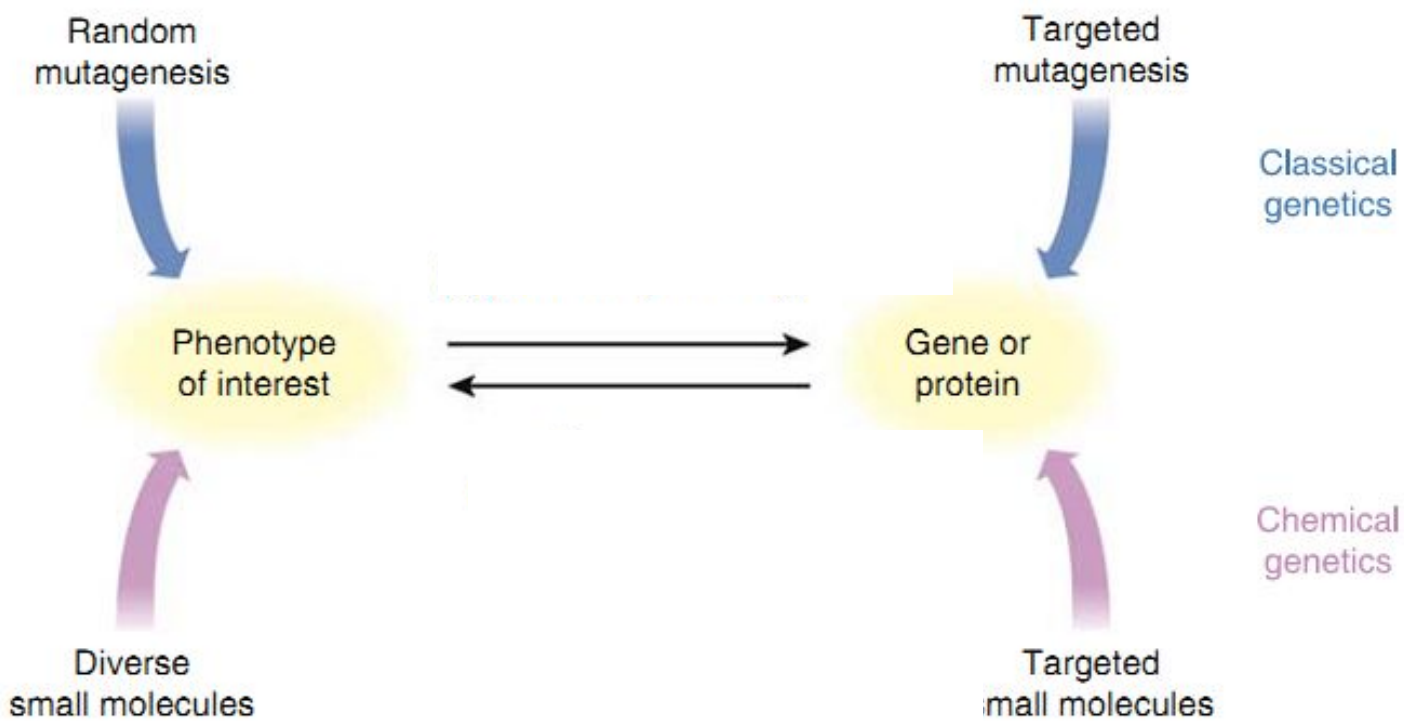
Drosophila melanogaster

Danio rerio

Mus musculus

ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА

ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА – ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА ДОПОМОГОЮ «МАЛИХ» ХІМІЧНИХ СПОЛУК, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ЯК ЕКВІВАЛЕНТ МУТАЦІЇ ГЕНІВ



ХІМІЧНА ГЕНОМІКА

ХІМІЧНА ГЕНОМІКА – ВИВЧЕННЯ СІМЕЙСТВ ПРОТЕЇНІВ, ЩО ВІДПОВІДАЮТЬ ПЕВНИМ ЧАСТИНАМ ГЕНОМУ **(TARGET FAMILIES),** ЗА ДОПОМОГОЮ СИСТЕМАТИЧНОГО СКРИНІНГУ ХІМІЧНИХ СПОЛУК

Definition of disciplines

Discipline	Definition
Chemical genomics/ Chemogenomics	The systematic identification of small molecules that interact *via* a specific molecular recognition mode with target proteins encoded by the genome. The term chemogenomics is applied more specifically to target family approaches in drug discovery.
Chemical genetics	This discipline aims, in an analogous way to identification of genetic mutations, to identify chemical compounds which induce or revert specific biological phenotypes by using cell-based or microorganism-based screening of compounds.
Chemical biology	The functional and mechanistic investigation of biological systems using chemical compounds and constitutes a more general discipline.

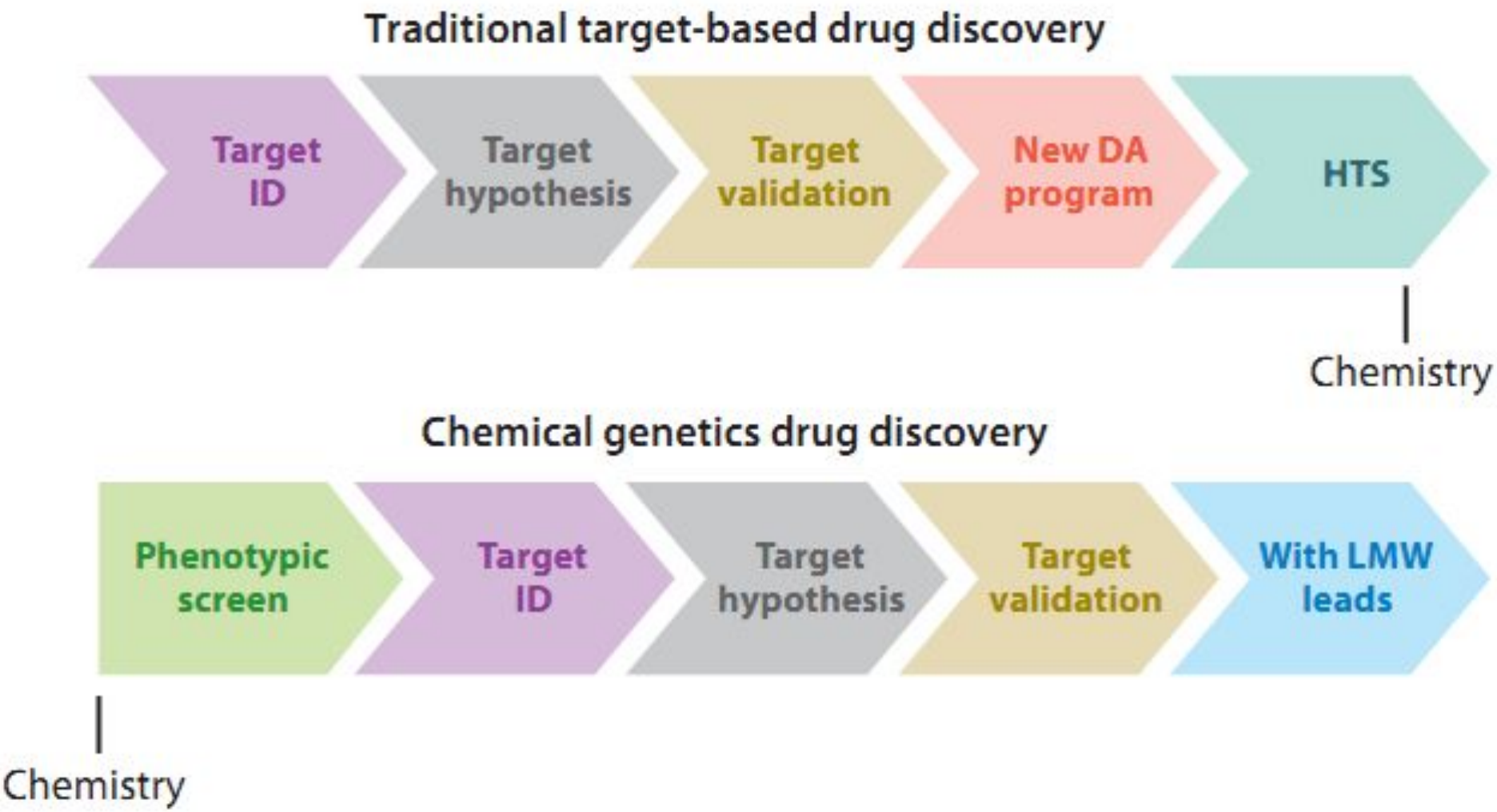
ФЕНОТИПОВИЙ СКРИНІНГ

ПОШУК МОЛЕКУЛ, ЩО ЗМІНЮЮТЬ ФЕНОТИП КЛІТИНИ (ЧИ ОРГАНІЗМУ В ЦІЛОМУ) У ЗАДАНОМУ НАПРЯМКУ

- СКРИНІНГ НА КЛІТИННОМУ РІВНІ (І ВИЩЕ), БЕЗ МІШЕНІ НА МОЛЕКУЛЯРНОМУ РІВНІ

- ЄДИНИЙ СПОСІБ БІОЛ. ТЕСТІВ ПО **1970**ті

- **2010**ті: **ДРУГЕ ПРИШЕСТЯ???**



Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. **2012**, *52*, 57–78

ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІШЕНІ

- МЕТОДИ «ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»

ФЕНОТИП:
- сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку
- будь-яка спостережувана характеристика чи риса організму

- ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ
  ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА/ГЕНОМІКА

- АФІННЕ РОЗДІЛЕННЯ
  ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

ПРОТЕОМ **(1994)** – СУКУПНИЙ НАБІР ПРОТЕЇНІВ**,** ЕКСПРЕСОВАНИХ У ПЕВНІЙ КЛІТИНІ **(**ОРГАНІЗМІ**)** ЗА ПЕВНИХ УМОВ

ПРОТЕОМІКА – ВИВЧЕННЯ ПРОТЕОМІВ

ТИПОВІ МЕТОДИ**:**

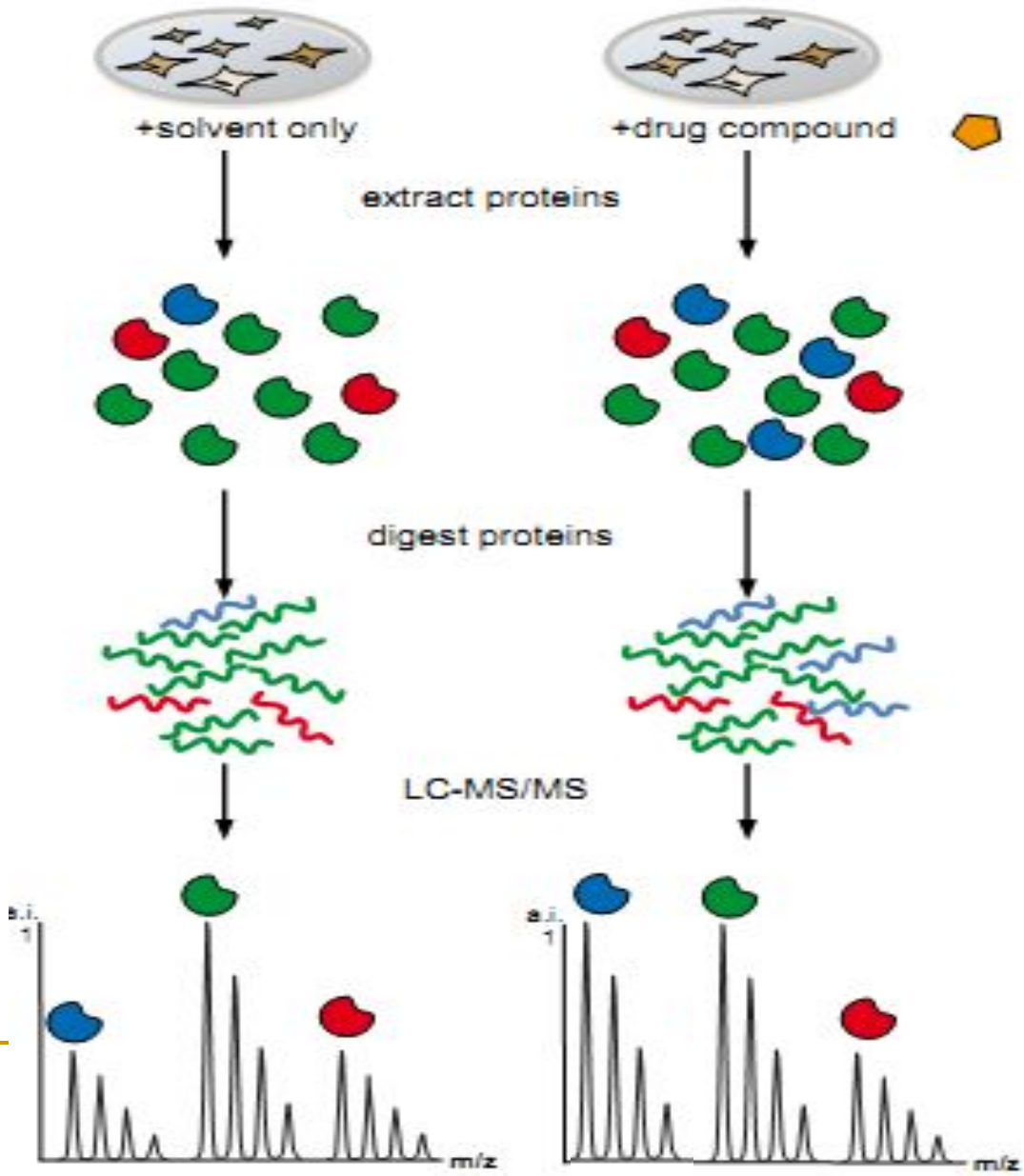
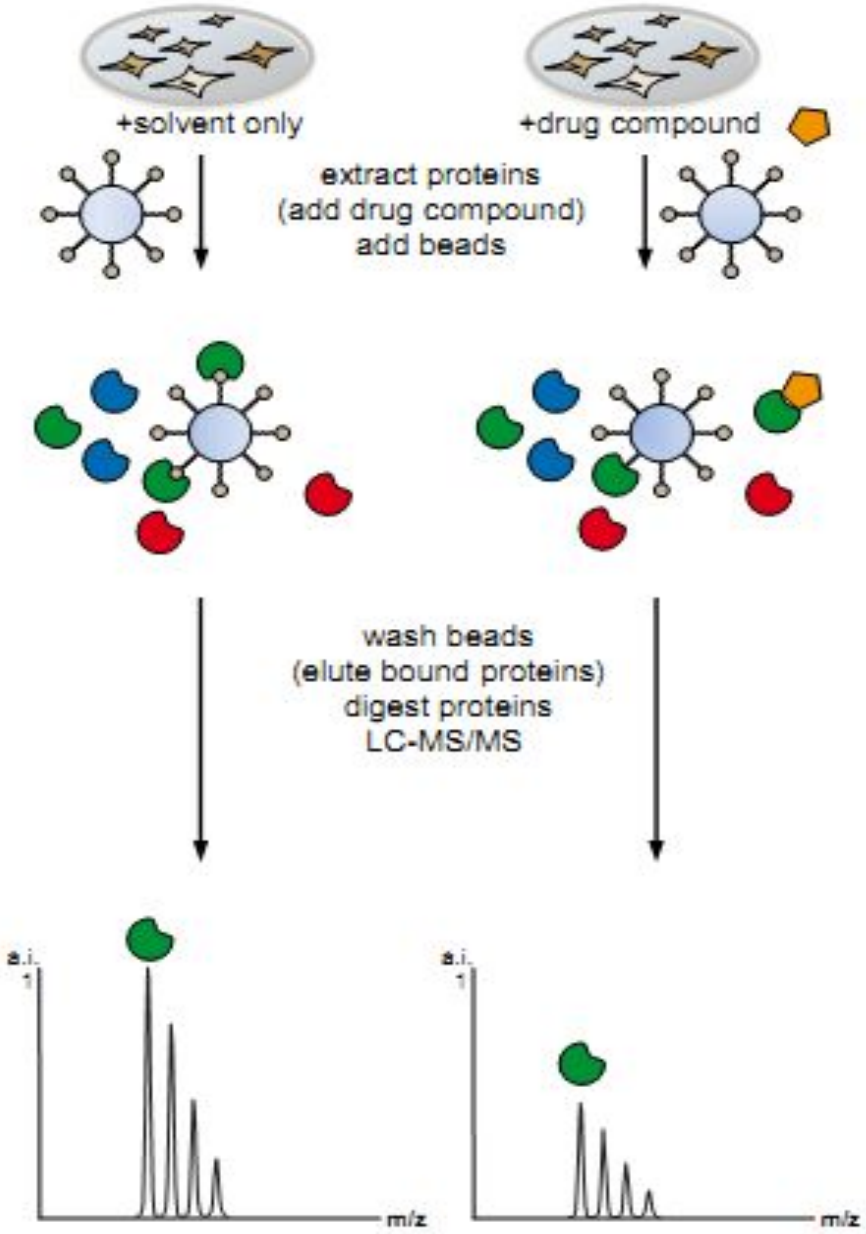
афінне розділення **+** мас**-**спектрометрія протеїнів

ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА – ВИВЧЕННЯ ПРОТЕОМІВ ЗА ДОПОМОГОЮ СКРИНІНГУ ХІМІЧНИХ СПОЛУК

ОСНОВНІ ПІДХОДИ**:**

- глобальні
  (вивчення впливу на весь протеом**)**
- направлені
  (виділення окремих мішеней чи їх сукупностей**)**

ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА: ГЛОБАЛЬНИЙ ПІДХІД



ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА: ПІДХІД НА ОСНОВІ АФІННОСТІ