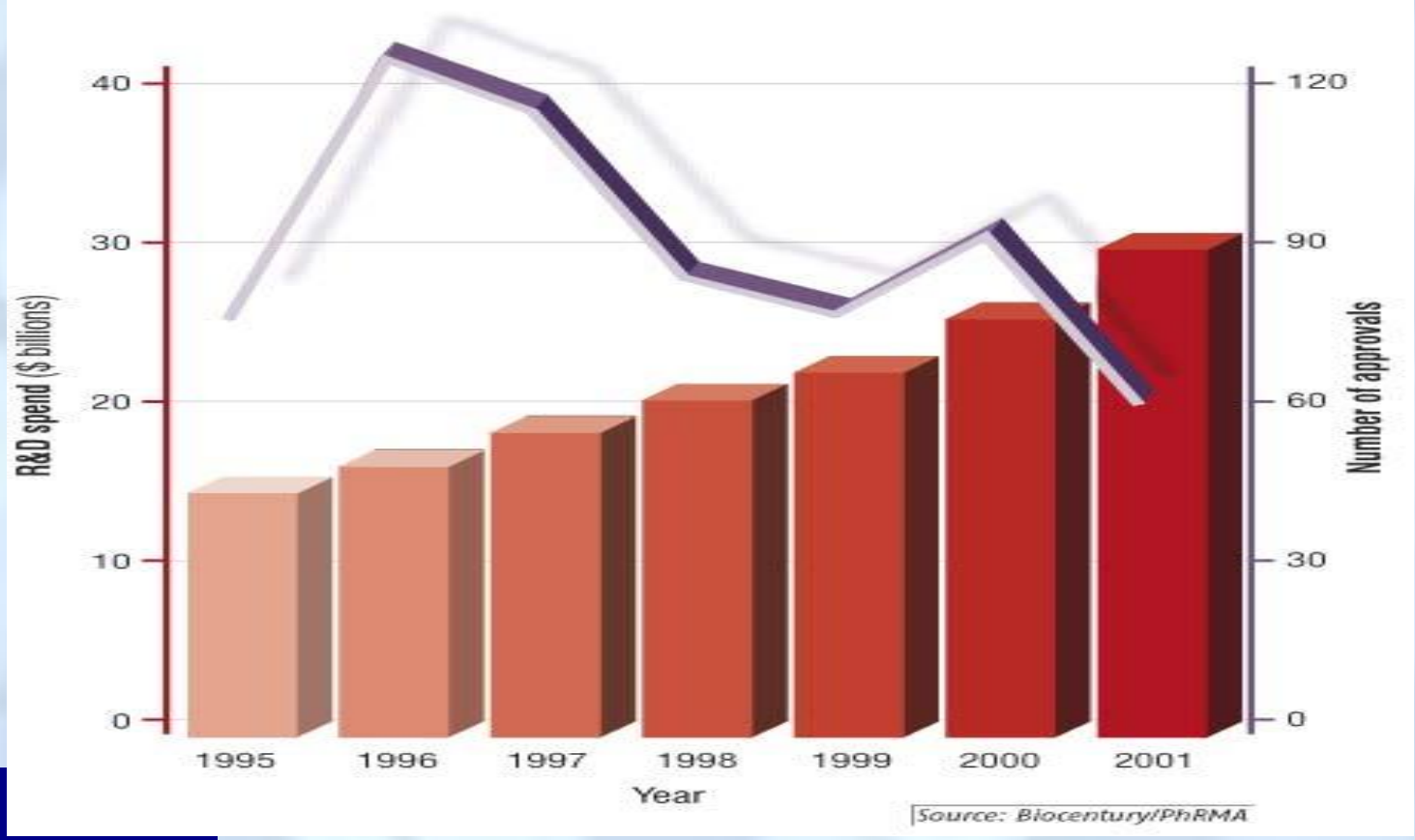
НМУ ім. О.О. Богомольця
Кафедра фармакології з курсом клінічної фармакології

КОМП’ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

Т.Ю. Небесна
Науковий керівник – член-кор. НАН і АМН України, д.м.н., проф. **І.С. Чекман**

Загальні тенденції на світовому фармацевтичному ринку: витрати зростають, кількість вдалих оригінальних розробок знижується



Розробка оригінального лікарського засобу – унікальний мультидисциплінарний процес, спрямований на створення нового терапевтичного агента з максимально корисними і безпечними властивостями.

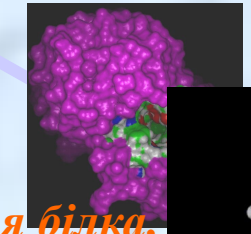
- **витрати на синтез і скринінг біологічно активних речовин, доклінічні, клінічні дослідження, витрати на маркетингові дослідження та рекламу складають 400 – 650 млн. американських доларів;**
- **тривалість перерахованих робіт – 12 – 15 років;**
- **з 10 000 речовин з потенційною терапевтичною активністю лише 1 проходить весь шлях до впровадження в клінічну практику.**

Причини невдач, з якими стикається дослідник в процесі впровадження в медичну практику оригінальних ліків:

- недосконалі фармакокінетичні та біофармацевтичні показники – **40%**
- відсутність належної ефективності – **30%**
- токсичність – **21%**
- комерційні чинники – **9%.**

Традиційний шлях розробки оригінального препарата

Ідентифікація хвороби



Пошук ефективного антагоніста для даного білка (2-5 років)

Виділення білка, пов'язаного з хворобою (2-5 років)

Клінічні дослідження (2-10 років)

Доклінічні дослідження (1-3 роки)

Виробництво пробних партій

Реєстрація препарату (2-3 роки)

Впровадження сучасних технологій в розробку ліків

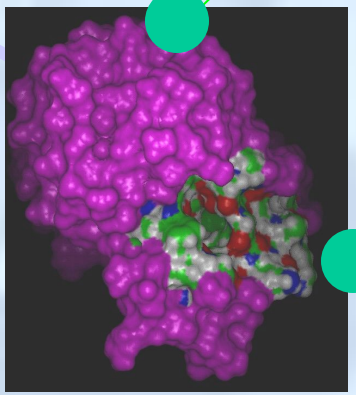
- **За останні декілька років з’явилися «революційні» технології :**
  - **Генні чипи, геноміка**
  - **Біоінформатика і молекулярна біологія**
  - **Банки білкових структур**
  - **Високоефективний скринінг і аналіз**
  - **Скринінг в віртуальних лабораторіях**
  - **Докінг**
  - **Комбінаторна хімія**
  - **In-vitro ADME тестування**
- **Як це використовується в фармакології?**

Ідентифікація хвороби

Геноміка, протеоміка

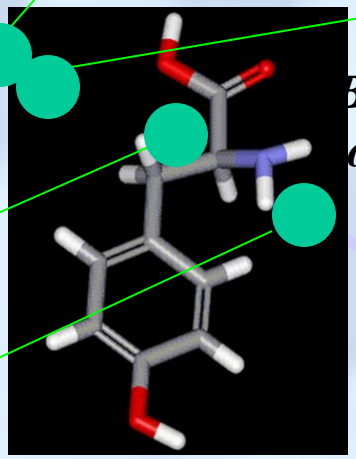
Високоефективний скринінг

Скринінг до 100000 потенційних антагоністів даного білка в день



Віртуальный скринінг

Використання комп'ютера для передбачення активності



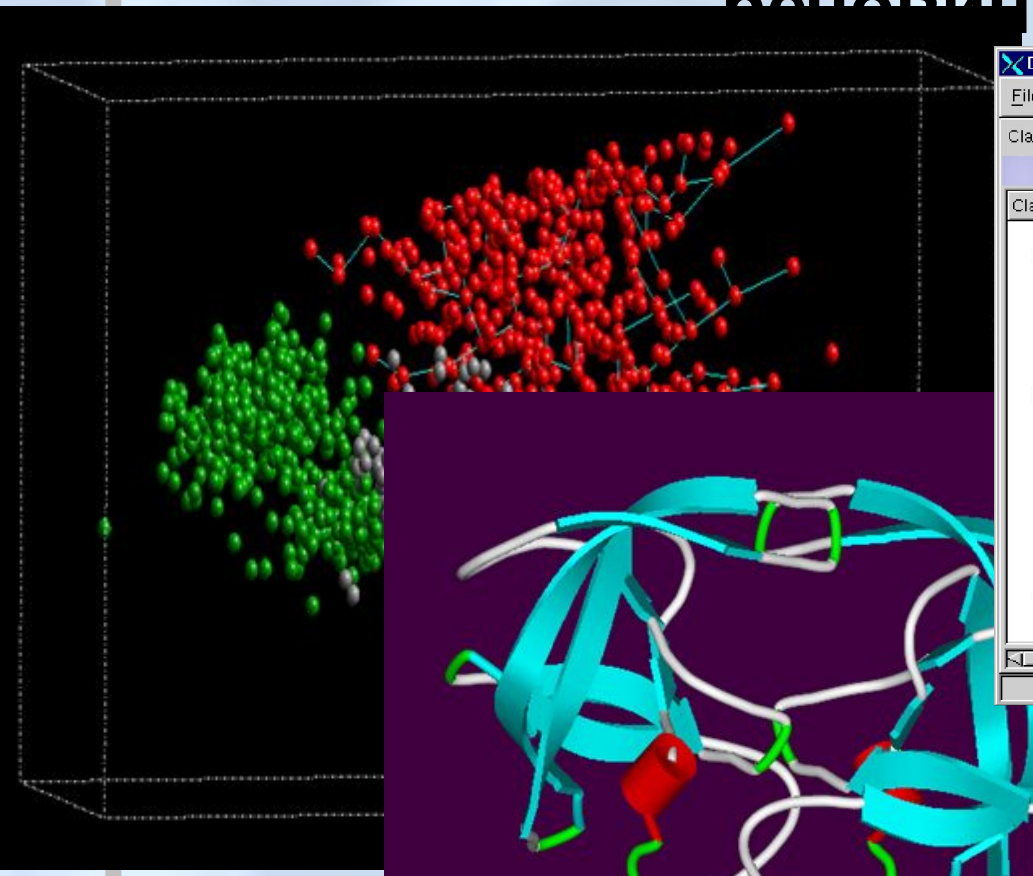
Комбінаторна хімія

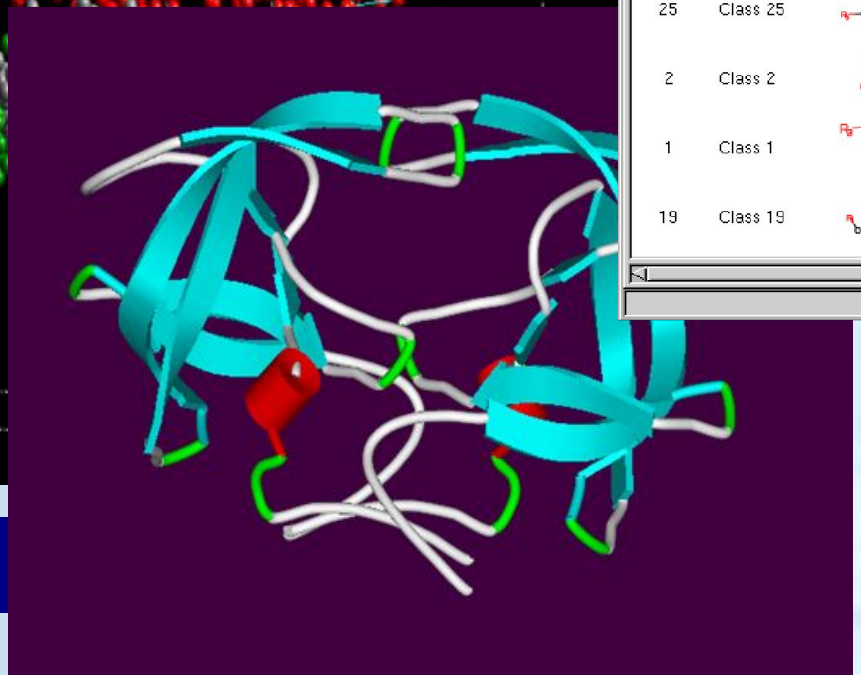
Молекулярне моделювання

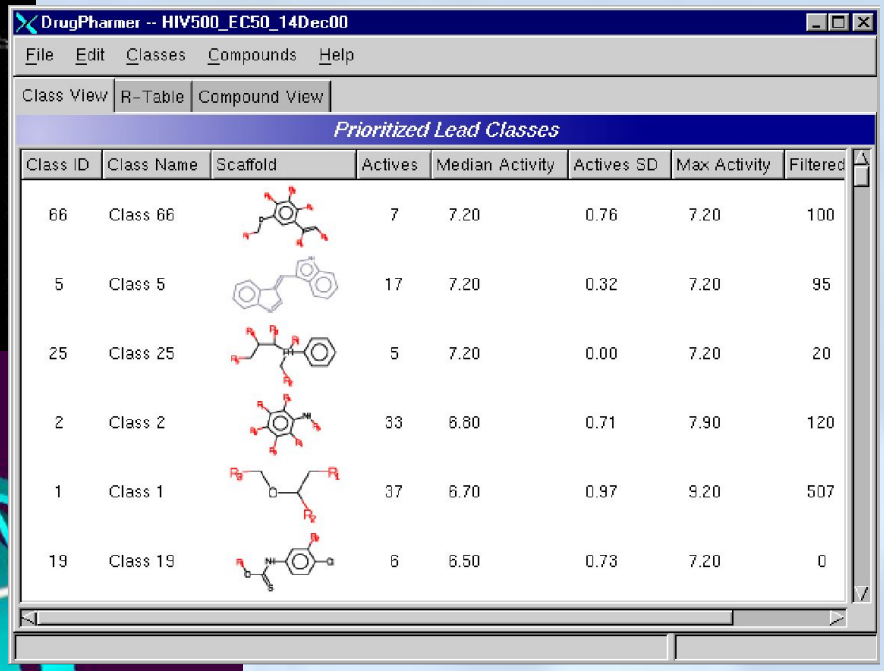
IN VITRO та IN SILICO ADME моделі

Клітинні та комп'ютерні моделі витісняють тестування на тваринах

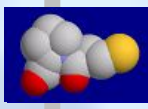
Хемоінформатика – комп’ютерне передбачення біологічної активності речовин





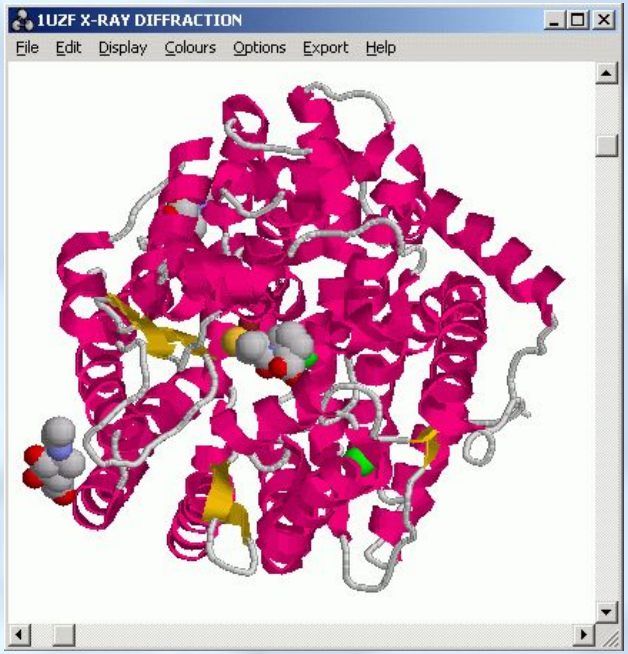


Class ID	Class Name	Scaffold	Actives	Median Activity	Actives SD	Max Activity	Filtered
66	Class 66		7	7.20	0.76	7.20	100
5	Class 5		17	7.20	0.32	7.20	95
25	Class 25		5	7.20	0.00	7.20	20
2	Class 2		33	6.80	0.71	7.90	120
1	Class 1		37	6.70	0.97	9.20	507
19	Class 19		6	6.50	0.73	7.20	0



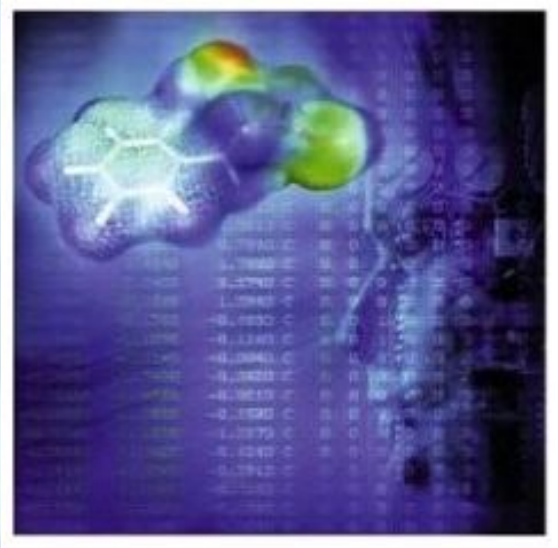
З’ясування залежності між хімічною будовою речовини, їх фізико-хімічними властивостями та біологічною активністю (**Quantitative Structure-Activity Relationship**) – один із шляхів підвищення ефективності та зниження вартості розробки оригінальних лікарських засобів.

QSAR вимагає максимально детальної інформації про тривимірну структуру як біологічно активних речовин, так і молекул-мішеней людського організму.



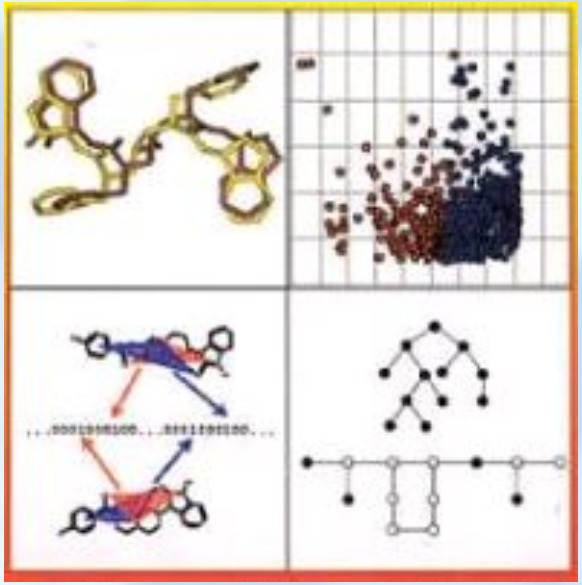
Найбільш значні успіхи природничих наук, що дали змогу досліджувати структуру біомолекул:

- вдосконалення **рентгеноструктурного аналізу** – дослідження тривимірної структури кристалізованих речовин;
- розробка **спектроскопії ядерного магнітного резонансу** – дослідження речовин в розчині;
- **генна інженерія** – синтез великої кількості субстратів для хімічних та фізико-хімічних досліджень;
- **комп'ютерне моделювання**.



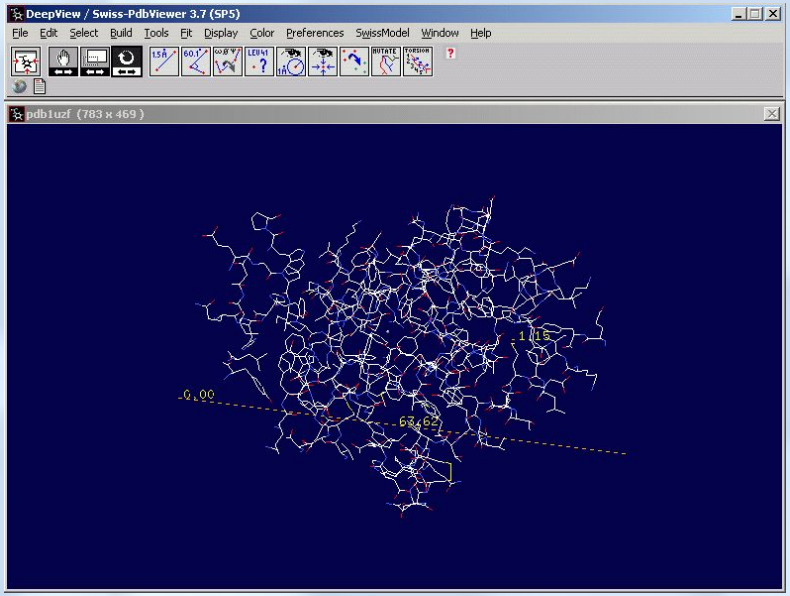
Принципові завдання комп’ютерного моделювання:

- розрахункове відтворення (побудова) різноманітних систем та їх властивостей;
- розрахункове відтворення різноманітних процесів – комп’ютерний експеримент;
- виявлення та опис функціональних залежностей (кореляцій).



Використання комп’ютерного моделювання в фізико-хімічній фармакології:

- **розрахунки будови** і спектрів молекул та інших атомно-молекулярних систем на основі квантової хімії і теоретичної молекулярної спектроскопії;
- побудова **потенціальних поверхонь**;
- встановлення кореляцій **структура-активність** для біологічно-активних речовин.



Квантова фармакологія:

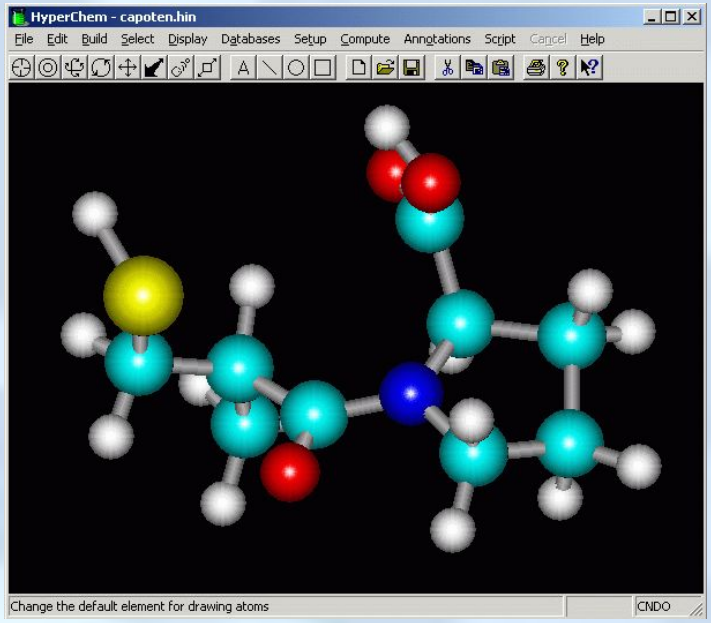
- розділ науки, в якому знання електронної структури препаратів використовується для de novo дизайна лікарських засобів, вивчення зв’язку між структурою та біологічною активністю речовин та встановлення фармакофорів і пояснення механізму дії медикаментів

– W.G. Richards, 1977.

- розділ науки, який використовує методи комп’ютерного моделювання та принципи теоретичної хімії для встановлення молекулярної структури ліків та механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму.

Програми з розрахунків квантово-хімічних властивостей використовуються в сучасній фармакології для вирішення наступних завдань:

- встановлення структури і властивостей біомолекул;
- дослідження механізмів біохімічних реакцій;
- вивчення не валентних міжмолекулярних взаємодій.



HyperChem - програма для комп’ютерного елювання молекул та дослідження квантово-хімічних параметрів молекулярної динаміки.

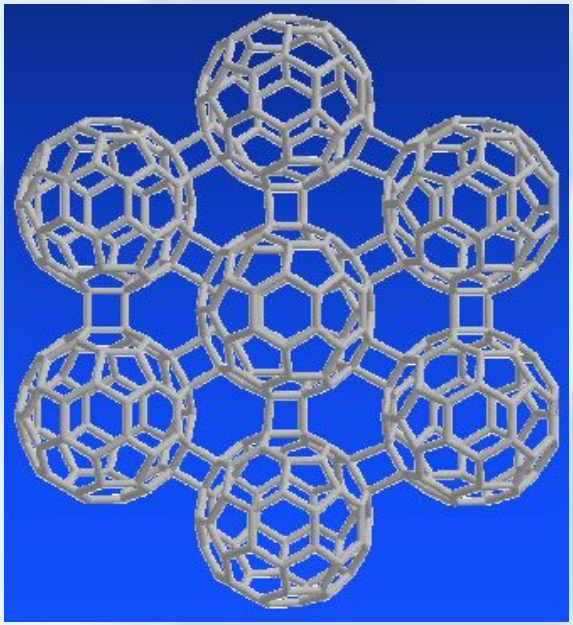
до функцій ***HyperChem*** належать:

- Малювання молекул з окремих атомів та переведення плоских зображень молекул в тривимірне (3D) зображення.
- Використання тривимірних молекулярних структур з інших форматів та баз даних, наприклад, з банку білкових структур (Brookhaven Protein Data Bank).
- Моделювання молекул, наприклад, шляхом зміни координат атомів, зміни кутів.
- Геометрична оптимізація молекул для знаходження найбільш стабільних конформацій за алгоритмами Steepest Descent, Fletcher-Reeves, Polak-Ribiere та ін.
- Настройка та регулювання показників молекулярної динаміки шляхом врахування параметрів **молекулярної механіки**, параметрів ***ab intio*** або **напівемпіричних** квантово-хімічних методів.

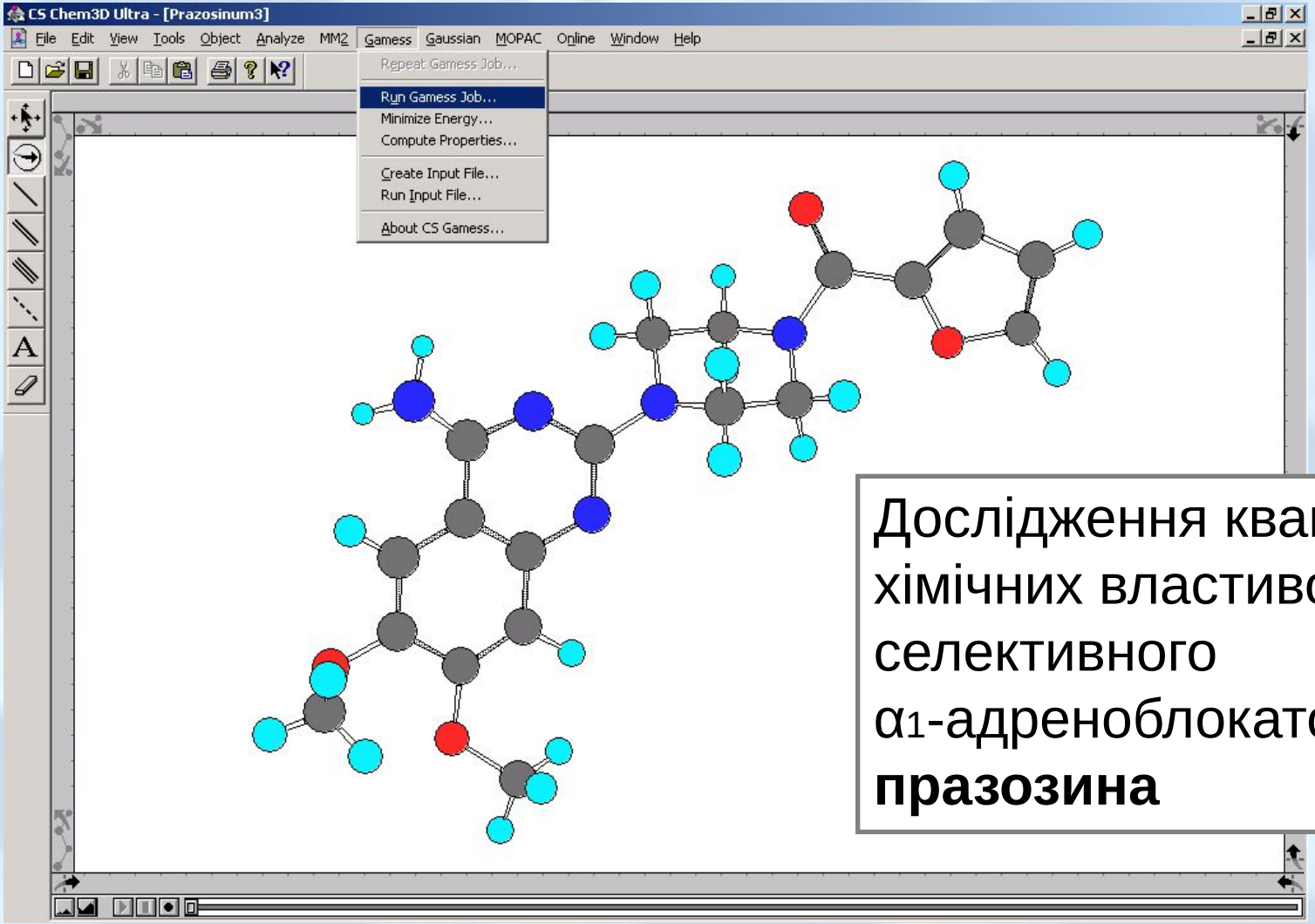
HyperChem © Hypercube, Inc.

Квантово-хімічний комплекс GAMESS:

- дозволяє проводити розрахунки шляхом врахування параметрів ***ab intio***
- може бути інтегрований у хімічний програмний пакет ***ChemOffice***
- використовується для розрахунків властивостей молекулярних систем великих розмірів

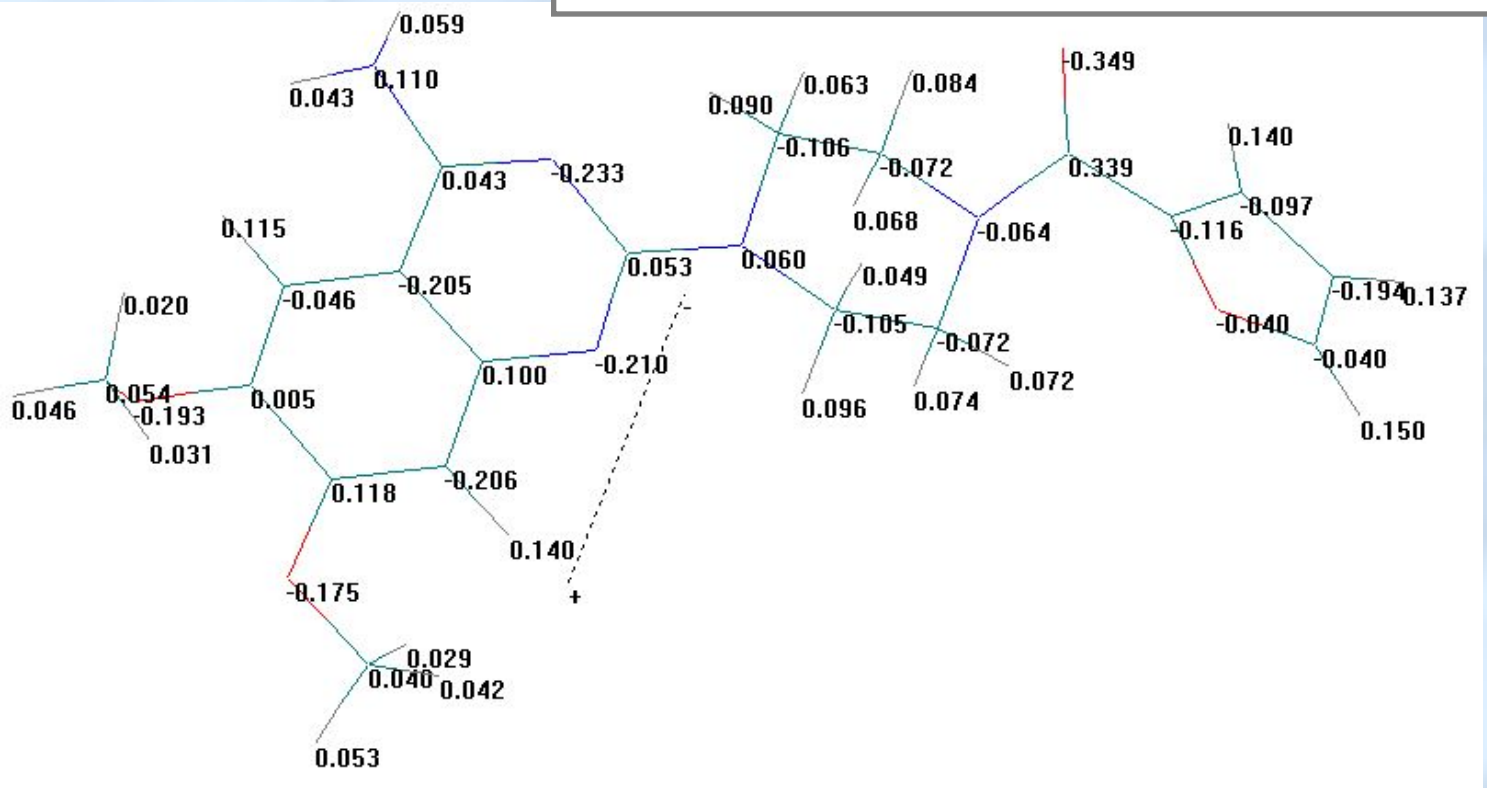


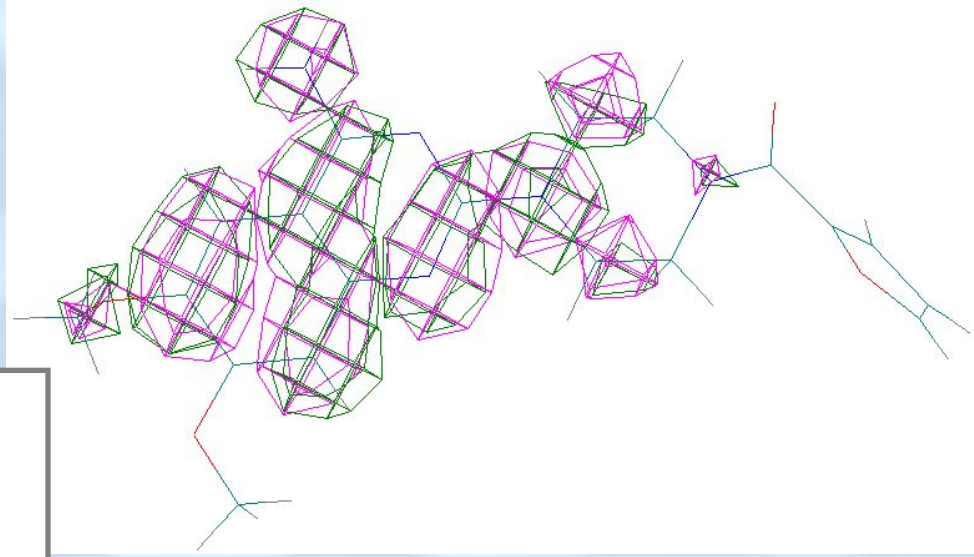
О.Грановський, Лабораторія хімічної кібернетики, МДУ імені М.В. Ломоносова, Москва

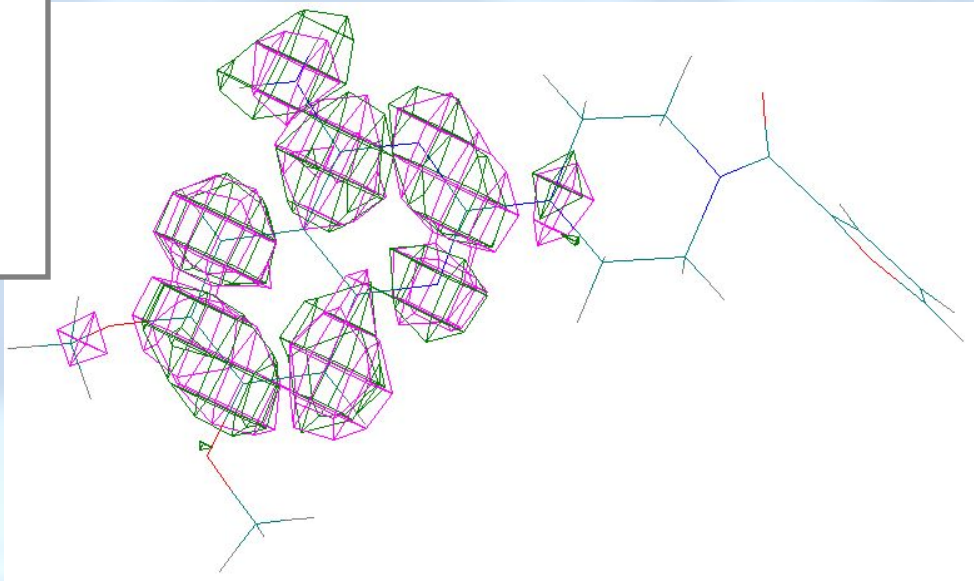


Дослідження квантово-хімічних властивостей селективного α_1-адреноблокатора **празозина**

Заряди на атомах та напрямок диполю в молекулі **празозина**

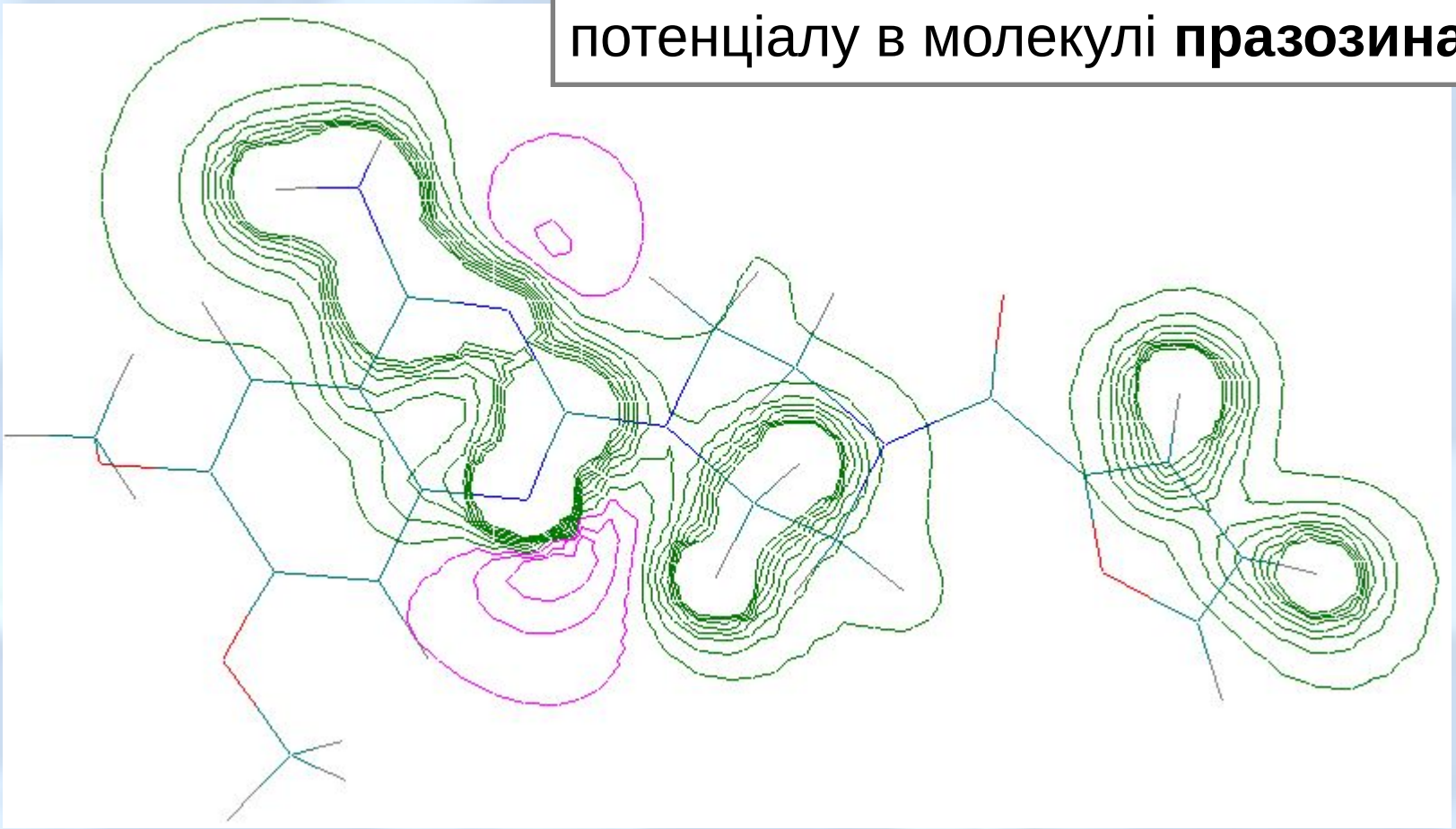




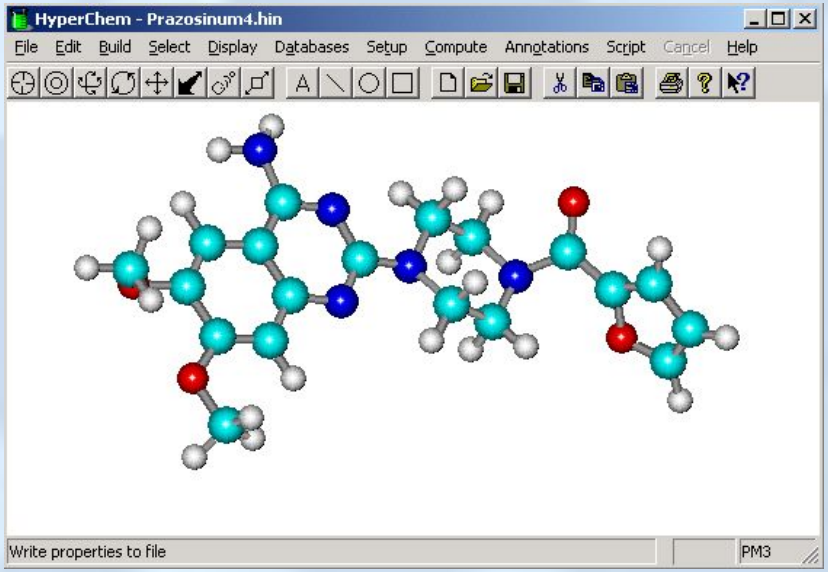


Локалізація вищої зайнятої та нижчої вільної молекулярних орбіталей в молекулі **празозина**

Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі **празозина**



Енергетичні властивості молекули празозину

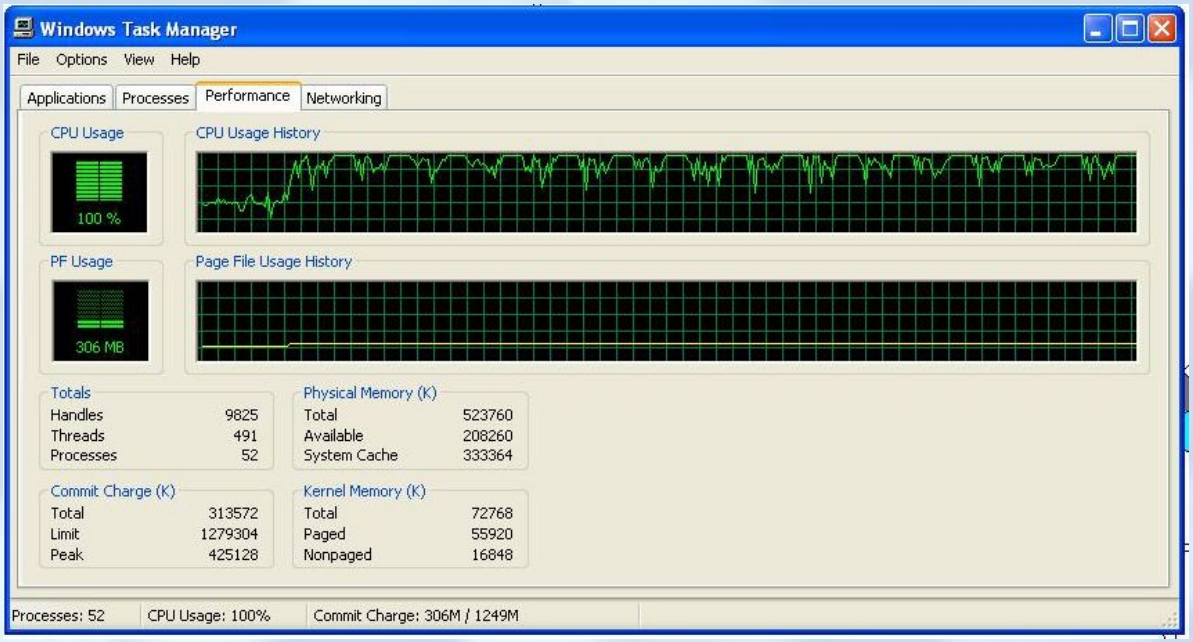


Number of electrons = 146
Number of Double Occupied Levels = 73
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 133

Total Energy	= -105132.5701438 (kcal/mol)
Total Energy	= -167.536069823 (a.u.)
Binding Energy	= -5201.3933428 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy	= -99931.1768010 (kcal/mol)
Electronic Energy	= -843595.5221606 (kcal/mol)
Core-Core Interaction	= 738462.9520168 (kcal/mol)
Heat of Formation	= -57.1053428 (kcal/mol)
Gradient	= 0.0815608 (kcal/mol/Ang)

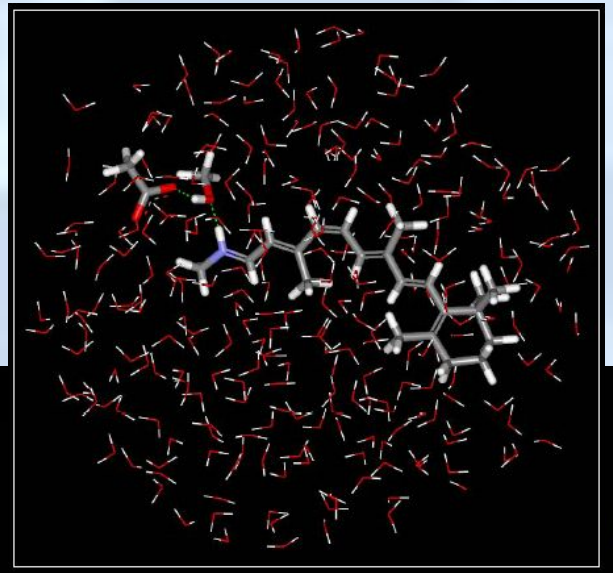
Висновки

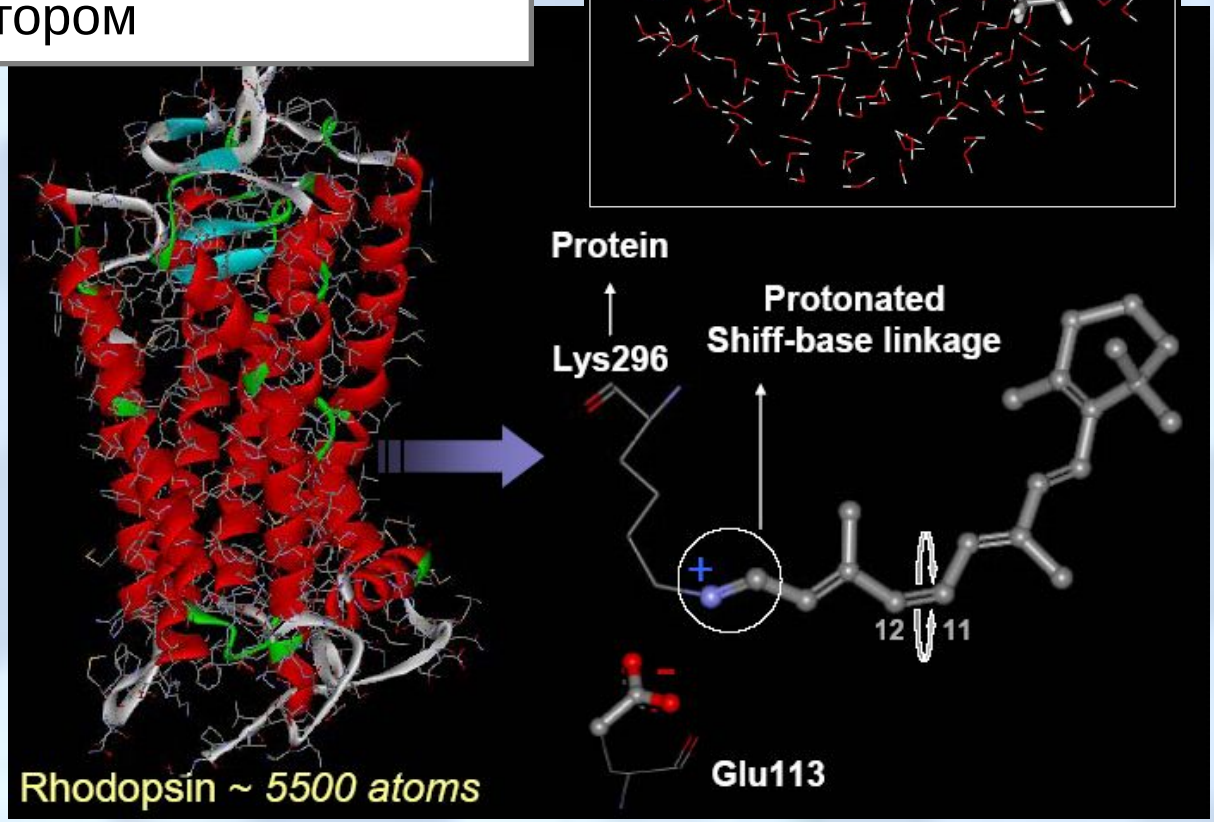
Програма ***GAMESS*** поступається програмі ***HyperChem*** за такими показниками, як спектр виконуваних задач та адаптованість до користувачів різних спеціальностей, але є безкоштовною та менш вибагливою до ресурсів комп'ютера.



Перспективи:

Розрахунки квантово-хімічних параметрів взаємодії празозину з біолігандами у водному розчині та моделювання взаємодії празозину з α_1-адренорецептором





Дякую за увагу!

Небесна Тетяна Юріївна

НМУ ім. О.О. Богомольця
Кафедра фармакології з курсом клінічної фармакології

Науковий керівник:
завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології НМУ, член-кор. НАН і АМН України, доктор медичних наук, професор

Чекман І.С.