



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

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

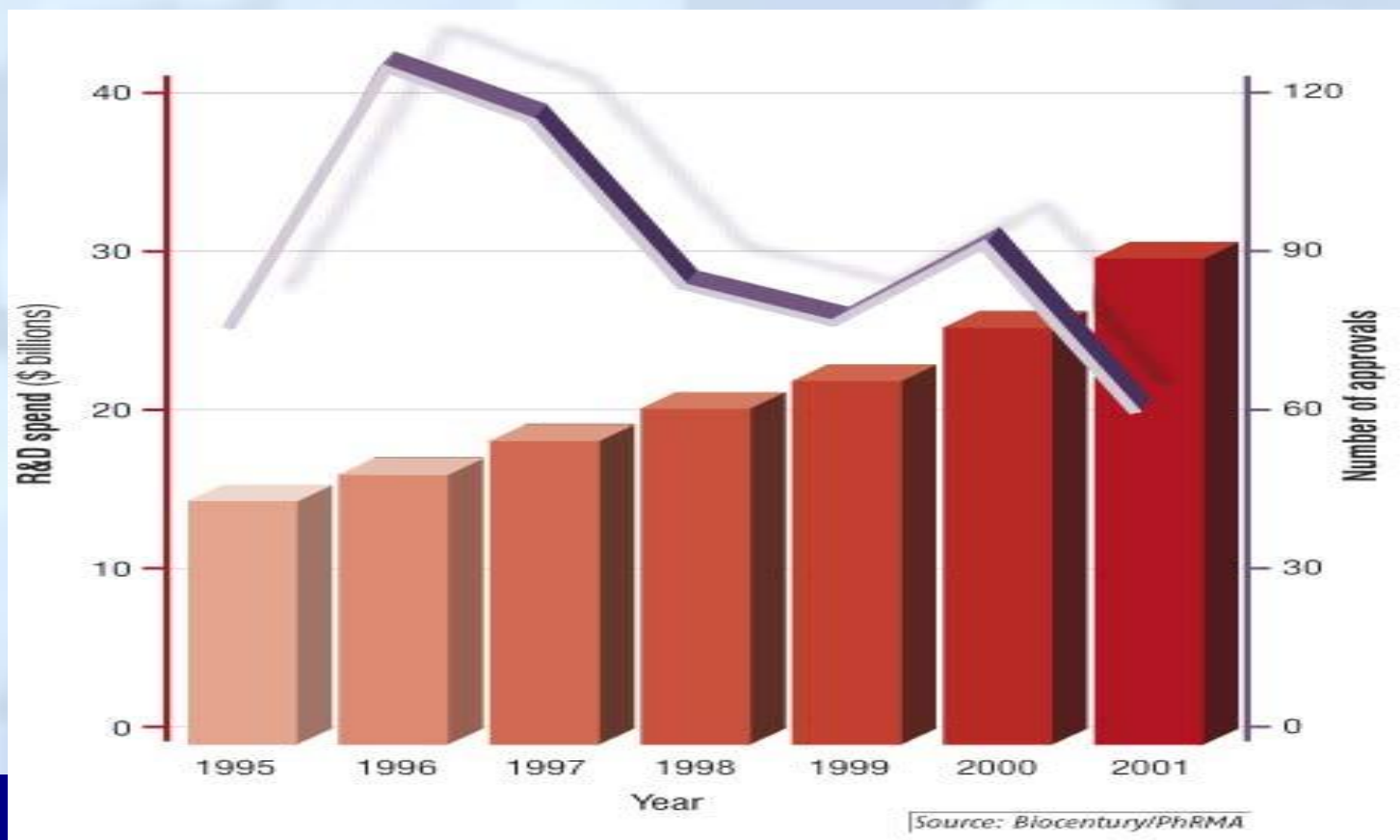
Т.Ю. Небесна

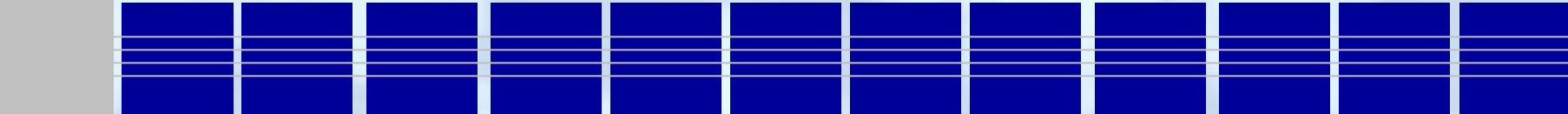
Науковий керівник – член-кор. НАН і АМН України, д.м.н.,

проф. **І.С. Чекман**



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





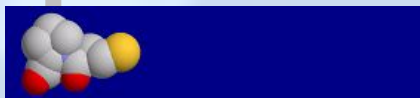
Розробка оригінального лікарського засобу – унікальний мультидисциплінарний процес, спрямований на створення нового терапевтичного агента з максимально корисними і безпечними властивостями.

- 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%**.

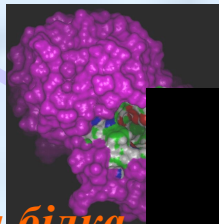


Традиційний шлях розробки оригінального препарату

Ідентифікація хвороби



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



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



*Доклінічні
дослідження
(1-3 роки)*

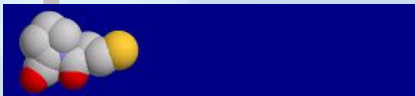
*Виробництво
пробних
партиї*

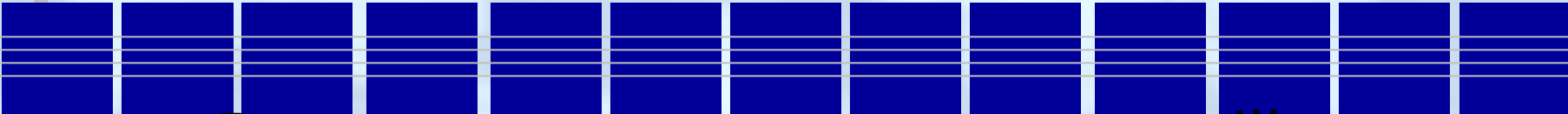


*Клінічні
дослідження (2-10
років)*



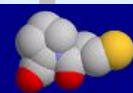
*Реєстрація препарату
(2-3 роки)*





Впровадження сучасних технологій в розробку ліків

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



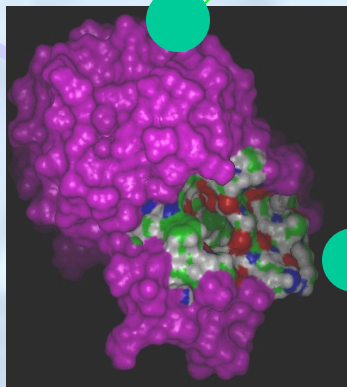


**Ідентифікація
хвороби**

Геноміка, протеоміка

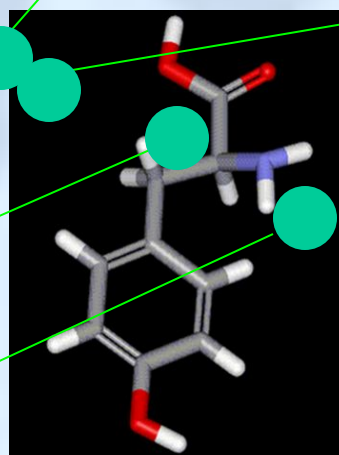
Високоєфективний скринінг

*Скринінг до 100000 потенційних
антагоністів даного білка в день*



Віртуальний скринінг

*Використання комп'ютера
для передбачення активності*



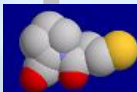
Комбінаторна хімія

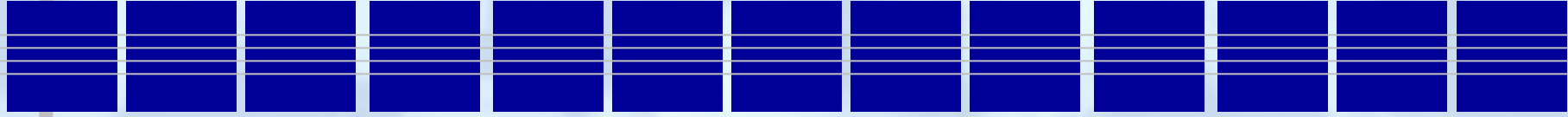
Молекулярне моделювання



IN VITRO та IN SILICO ADME моделі

*Клітинні та комп'ютерні моделі
витісняють тестування на тваринах*

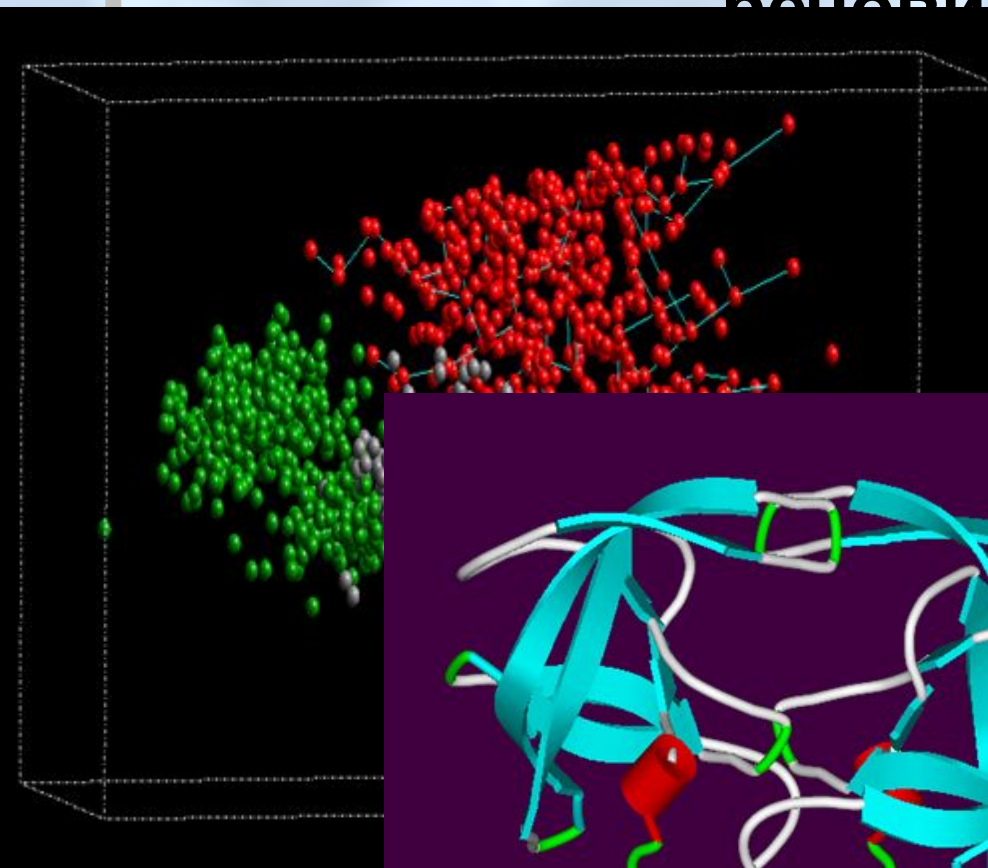






Хемоінформатика – комп'ютерне передбачення біологічної активності

РОЗОВИЦЬ









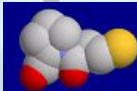
DrugPharmer -- HIV500_EC50_14Dec00

File Edit Classes Compounds Help

Class View R-Table Compound View

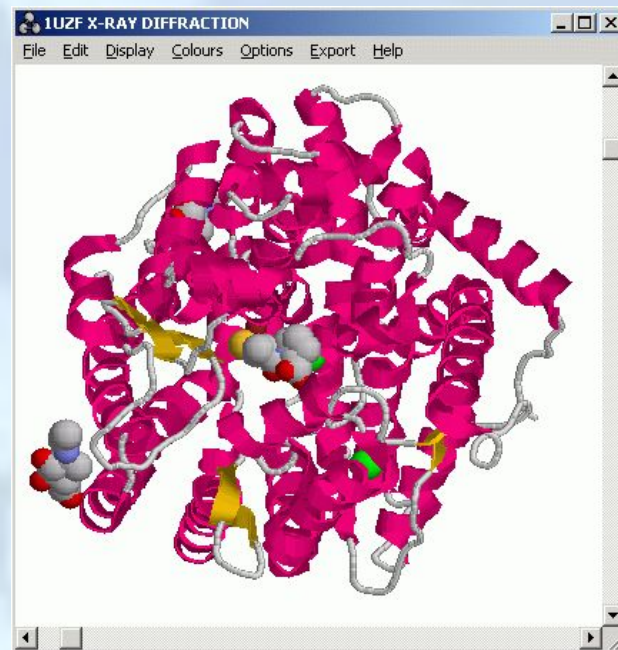
Prioritized Lead Classes

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



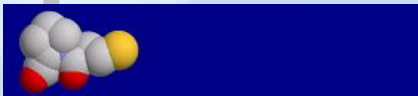
З'ясування залежності між хімічною будовою речовини, їх фізико-хімічними властивостями та біологічною активністю
(Quantitative Structure-Activity Relationship)
– один із шляхів підвищення ефективності та зниження вартості розробки оригінальних лікарських засобів.

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



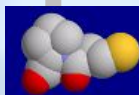
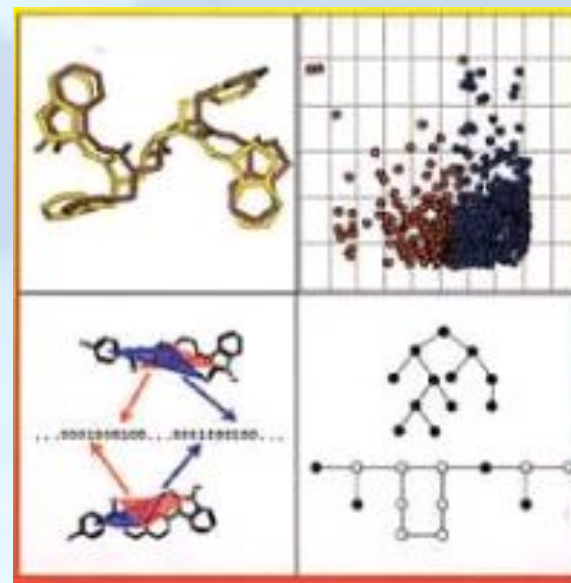
Найбільш значні успіхи природничих наук, що дали змогу досліджувати структуру біомолекул:

- 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.**



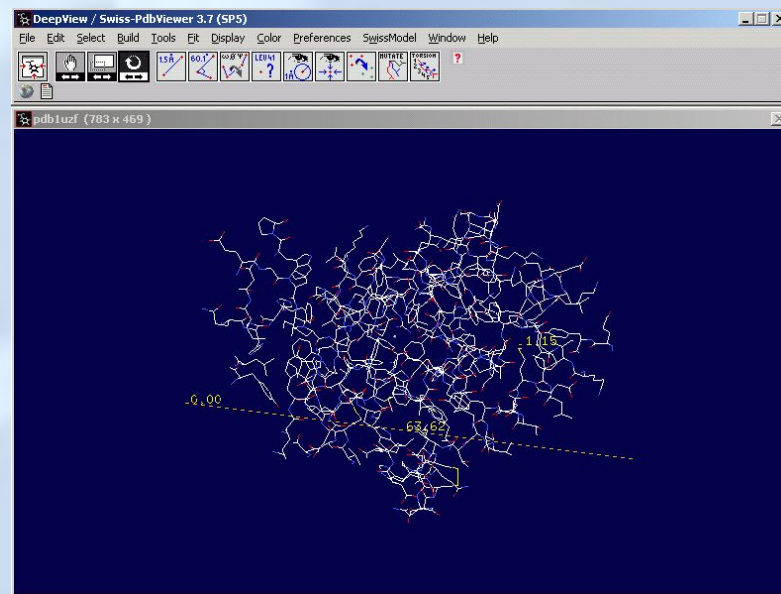
Принципові завдання комп'ютерного моделювання:

- 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 дизайну лікарських засобів, вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин та встановлення фармакофорів і пояснення механізму дії медикаментів

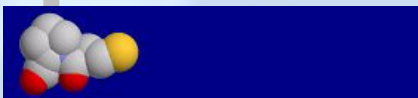
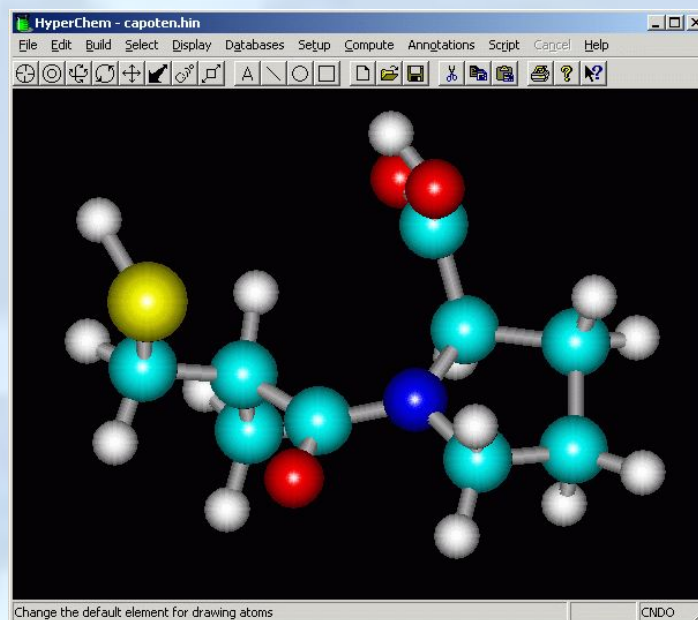
– W.G. Richards, 1977.

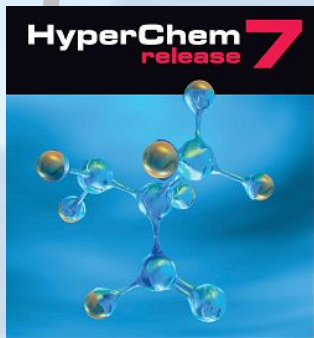
- розділ науки, який використовує методи комп'ютерного моделювання та принципи теоретичної хімії для встановлення молекулярної структури ліків та механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму.



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.

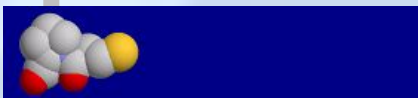




HyperChem - програма для комп'ютерного моделювання молекул та дослідження квантово-хімічних параметрів молекулярної динаміки.

До функцій **HyperChem** належать:

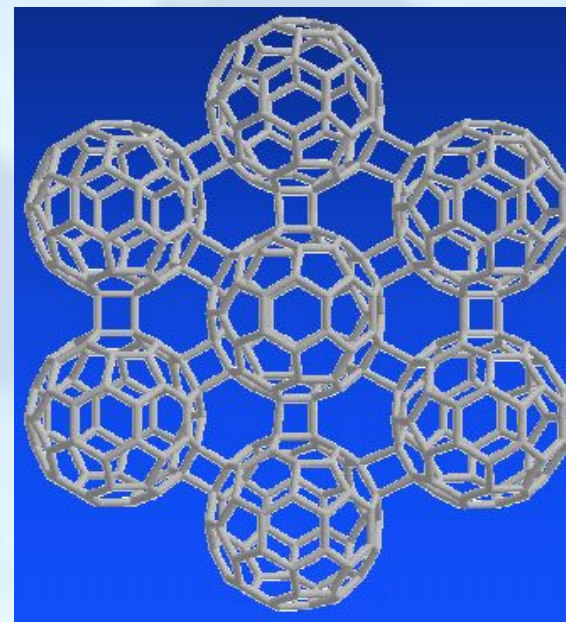
- Малювання молекул з окремих атомів та переведення плоских зображень молекул в тривимірне (3D) зображення.
- Використання тривимірних молекулярних структур з інших форматів та баз даних, наприклад, з банку білкових структур (Brookhaven Protein Data Bank).
- Моделювання молекул, наприклад, шляхом зміни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



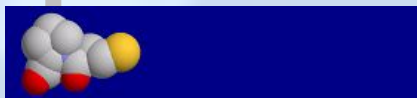
HyperChem © Hypercube, Inc.

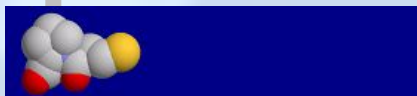
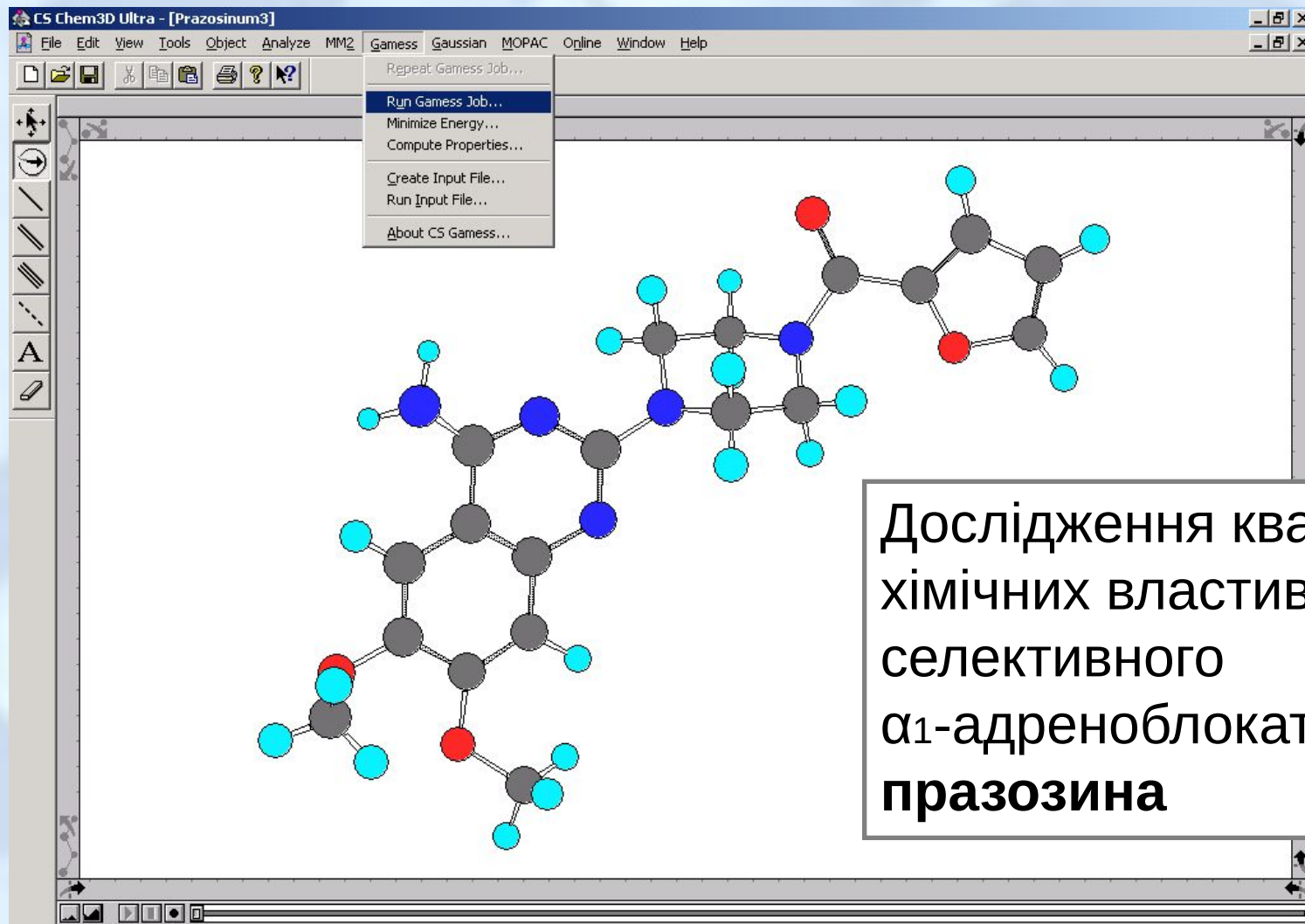
Квантово-хімічний комплекс GAMESS:

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

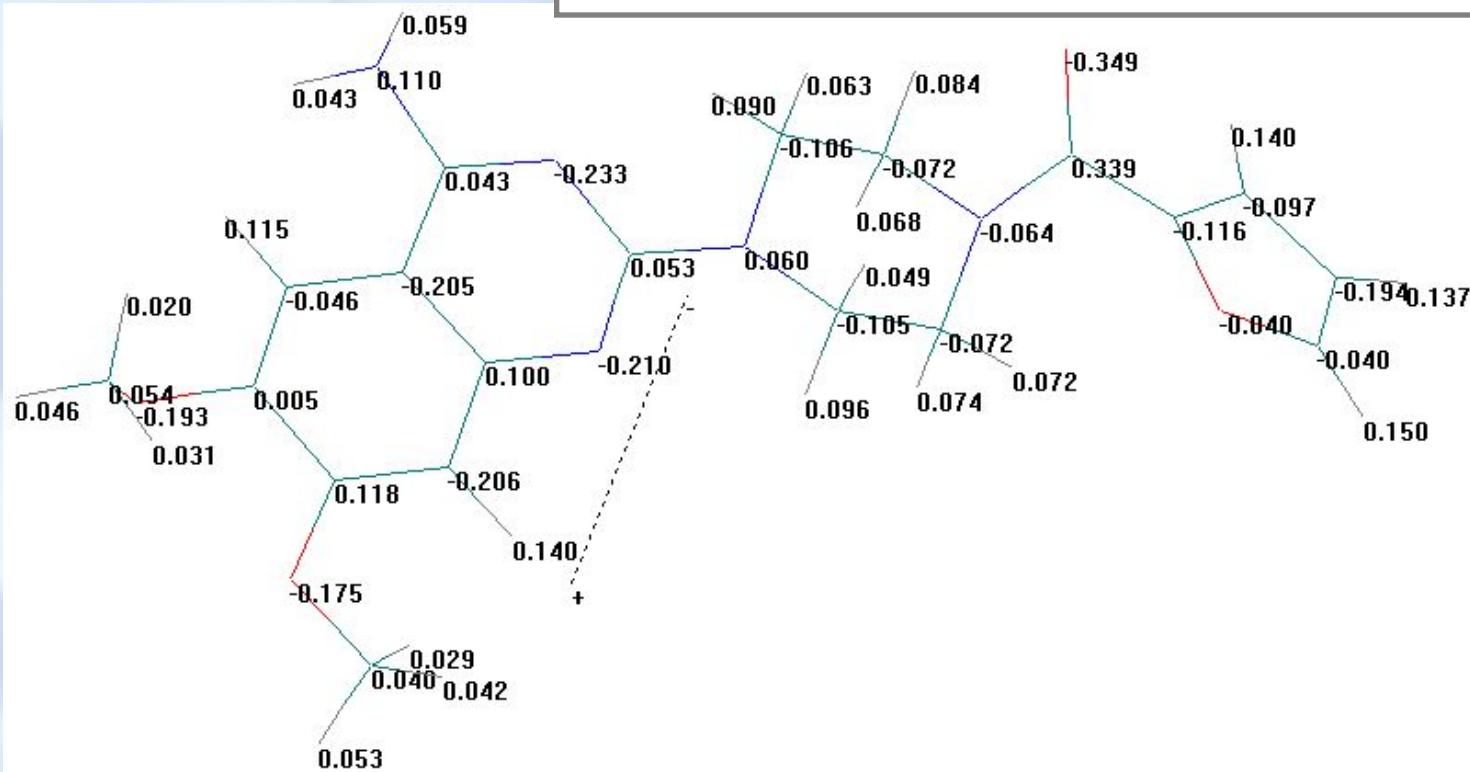


О. Грановський, Лабораторія хімічної кібернетики,
МДУ імені М.В. Ломоносова, Москва

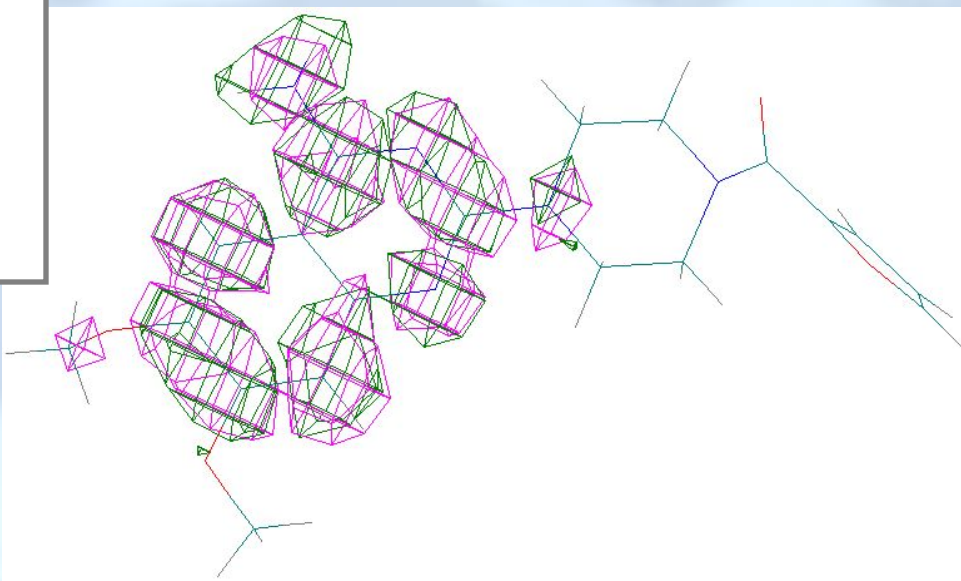
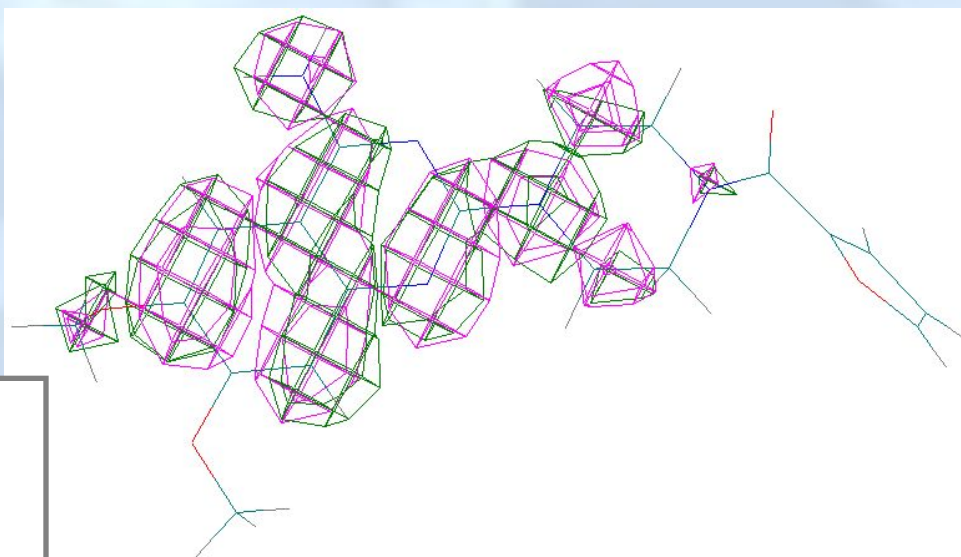




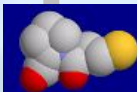
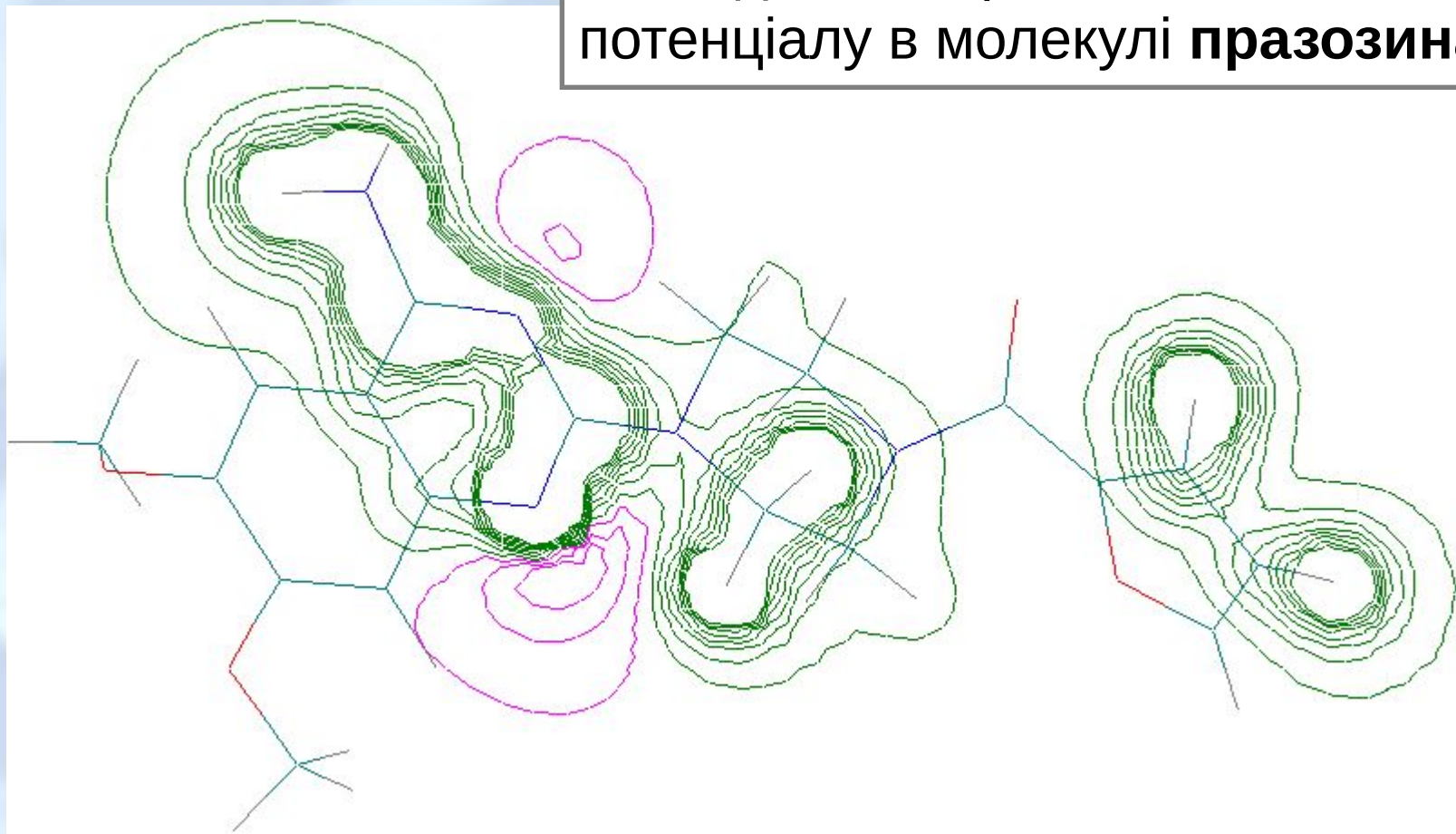
Заряди на атомах та напрямок диполю в молекулі празозина



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)

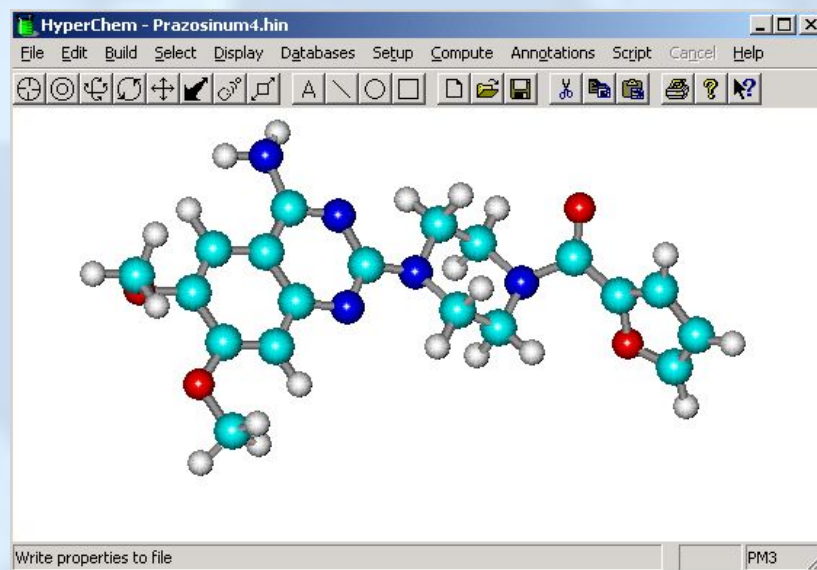
Isolated Atomic Energy = -99931.1768010 (kcal/mol)

Electronic Energy = -843595.5221606 (kcal/mol)

Core-Core Interaction = 738462.9520168 (kcal/mol)

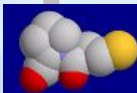
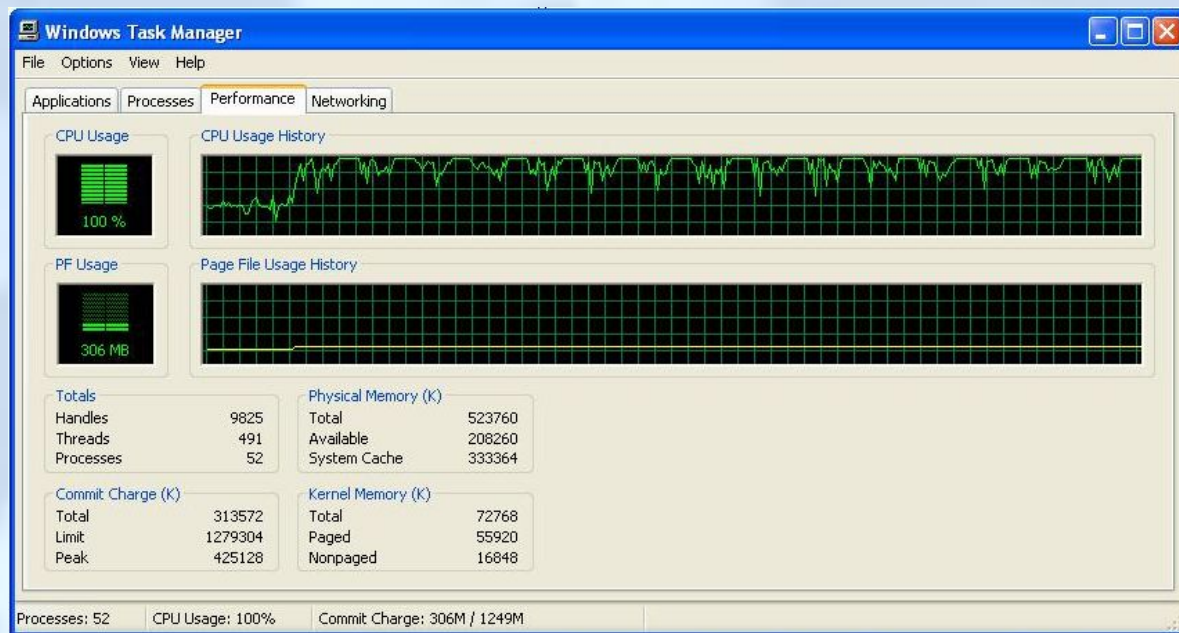
Heat of Formation = -57.1053428 (kcal/mol)

Gradient = 0.0815608 (kcal/mol/Ang)



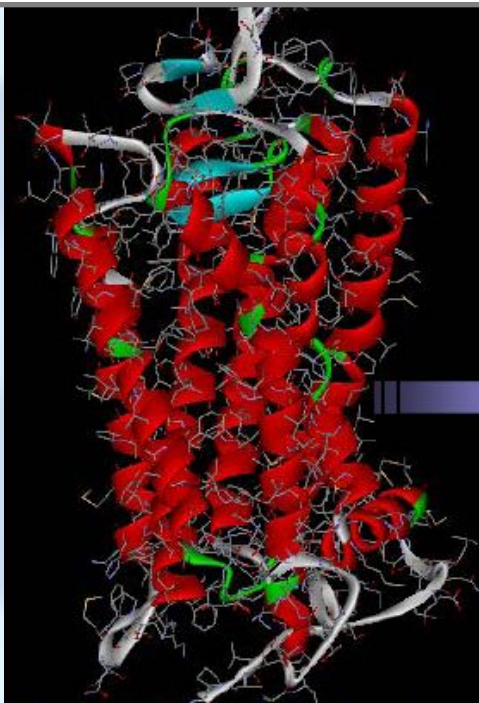
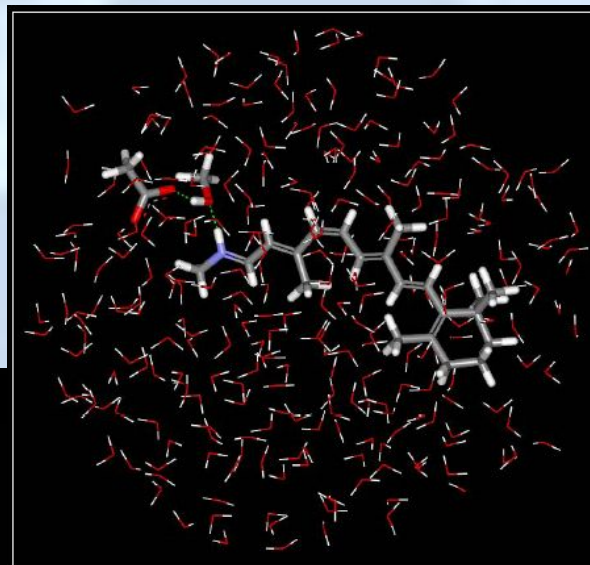
Висновки

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



Rhodopsin ~ 5500 atoms

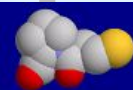
Protein

Lys296

Protonated Schiff-base linkage

Glu113

12 11



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.



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