

Рациональный дизайн лекарств

Недавно мы рассказали о современной технологии синтеза и тестирования биологически активных соединений — комбинаторной химии (см. «Химию и жизнь», 2004, № 5). В этой статье мы снова возвращаемся к медицинской химии и к разным методам поиска новых лекарственных препаратов.

Физиологическую активность химических соединений открывали, как правило, случайно или путем перебора: химики-органики синтезировали разнообразные типы органических соединений и передавали их биологам на тестирование. Хотя подобный подход вряд ли можно назвать научным, тем не менее с его помощью находили и находят исключительно активные структуры и удачные лекарства. Если посчитать,

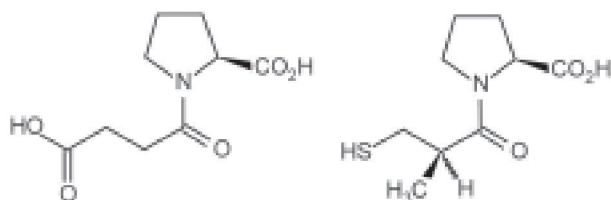
Академик

Н.С.Зефиров,
кандидат химических наук
О.Н.Зефирова

сколько всего структур может существовать в органической химии (перебор комбинаций атомов кислорода, углерода, водорода и азота), то получается около 10^{180} веществ. Теоретически каждое из них можно синтезировать и испытать, если для этого хватит атомов во Вселенной.

Химики научились виртуозно манипулировать структурами и могут по заказу делать достаточно сложные вещества. Сейчас уже синтезировано около 20 млн. ($2 \cdot 10^7$) соединений. Но из всего этого многообразия дальнейшее применение в клинической практике нашла только одна десятитысячная (10^3 – 10^4 веществ). В связи с этим возникает принципиальный вопрос: «Что делать дальше?» Получать еще 20 млн. веществ и проверять их активность? А может быть, лучше попытаться понять, какие структуры будут заведомо иметь нужную физиологическую активность, и лишь затем их синтезировать? В настоящее время методология поиска лекарственных соединений существенно изменилась. Большинство химиков пытаются предсказать свойства.

Задача это довольно сложная. Дело в том, что химики, биологи и медики говорят на совершенно разных языках. Например, медик просит сделать препарат для понижения кровяного давления, а биохимик предлагает найти ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента, ликвидация активности которого и приведет к снижению давления. Язык химиков — структурные формулы, поэтому для них такая постановка задачи неприемлема. В ответ они не могут предложить ни конкретную структуру, ни даже класс требуемого соединения. Чтобы создание такого лекарства стало возможным, нужен переводчик биохимической (или фармакологической) информации на язык структурных формул. Роль такого переводчика как раз и играет сформировавшаяся в последние десятилетия поддисциплина органической химии, получившая название «медицинская химия» (medicinal chemistry, от английского medicinal — лекарство).



1
N-сукцинил-пролин — соединение-лидер при создании препарата каптоприла, понижающего кровяное давление



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

Общая схема

Итак, основная задача медицинской химии — создание соединений с заранее заданной физиологической активностью, так называемый рациональный драг-дизайн (от англ. *drug* — лекарство). Как же происходит этот процесс? Стратегию рационального дизайна лекарств можно условно разбить на три стадии: 1) поиск или «конструирование» соединений-лидеров, 2) оптимизация соединения-лидера и 3) разработка лекарства. Начнем по порядку.

Соединение-лидер — это химическое соединение, которое имеет желаемую, интересную, но не оптимальную активность. Это структурный прототип будущего лекарства (рис. 1). На первом этапе задача создания лекарства как раз и сводится к тому, чтобы найти его прототип (если, конечно, он не был найден случайным образом).

Соединение-лидер

Чтобы искать соединение-лидер, нужно знать его биомшень, то есть макромолекулу в организме человека, на которую наше будущее лекарство должно воздействовать, связываясь с ней. В подавляющем большинстве случаев такой мишенью бывает белок (обычно рецептор или фермент), но это может быть и молекула ДНК, и другие важные биомолекулы. Стратегия поиска лидеров зависит от того, что известно о его биомишени, а также от того, что известно о структурах уже существующих лигандов, которые с ней связываются (этот лиганд может, например, вырабатываться самим организмом).

Здесь возможно несколько вариантов. Если исследователю не известно ничего — ни структура биомише-

ни, ни структура лиганда, то для поиска соединения-лидера используют метод комбинаторной химии (синтез библиотек соединений и их тестирование). Фактически это то же самое, что делали раньше, только на новом технологическом, машинном уровне. Химики синтезируют параллельно многие тысячи веществ и быстро тестируют их на биомишени с применением современной робототехники.

Когда структура мишени известна, а структуру ее лиганда мы не знаем, ученые используют методику, которая называется *de novo* дизайн. Создают компьютерную пространственную модель молекулы-мишени, в том числе той ее полости, с которой должно связываться лекарство. Потом на компьютере же совмещают эту полость с различными молекулами — кандидатами на роль лидера (эта процедура называется «докинг», по аналогии с заходом корабля в док). При этом структуру гипотетических лидеров нужно подбирать таким образом, чтобы, во-первых, добиться хорошего совмещения размеров молекулы с размером полости, во-вторых, увеличить взаимное связывание молекулы в полости мишени (за счет слабых взаимодействий: водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д.). В результате можно подобрать структуру определенного размера и геометрии, которая хорошо подходит под мишень (рис. 2). Смоделированное соединение синтезируют, испытывают на активность и, если таковая обнаружится, берут его в качестве соединения-лидера.

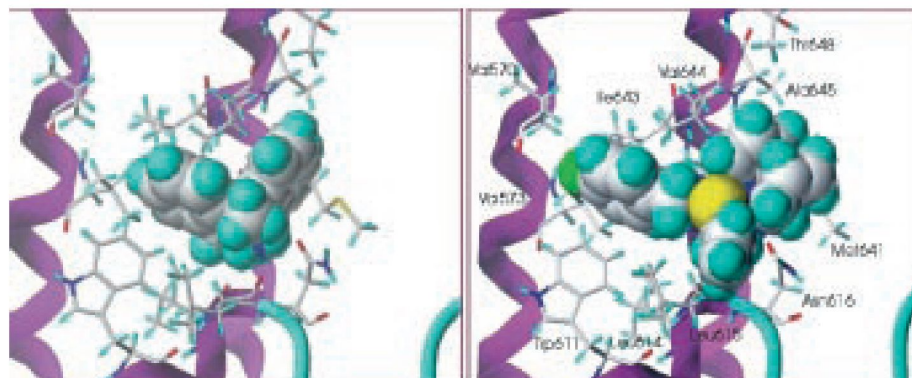
Следующий вариант: структура лиганда известна, а про его мишень мы ничего или почти ничего не знаем. Тогда лидером выбирают сам этот лиганд.

Конечно же, ситуация упрощается, если в нашем распоряжении есть структуры и биомишени, и воздействующего на нее лиганда. Исследователь заранее знает, для какого класса веществ ему нужно делать докинг, и фактически модифицирует в полости мишени структуру лиганда. Такой способ называется структурно-обоснованным дизайном.

Оптимизация

Когда соединение-лидер найдено, начинается второй этап конструирования лекарства — оптимизация. Нужно так изменить соединение-лидер, чтобы оно имело нужную активность, селективность, растворялось в том, в чем удобно, не было токсичным. Естественно, для этого надо менять его структуру. На практике химики синтезируют структурные аналоги соединения-лидера и тестируют их на определенную физиологическую активность. Основная проблема на этой стадии заключается в том, что теоретически количество возможных аналогов огромно. Это значит, что и здесь необходимо применять рациональный подход, позволяющий предсказывать, какие именно аналоги нужно синтезировать. Для этого можно использовать опять же компьютерное моделирование, то есть докинг небольшого количества аналогов соединения-лидера с известной ак-

2
Сравнительный докинг синтезированного в ИФВ РАН нейропротектора NT1525 и известного препарата МК801 в полости белковой молекулы-мишени (NMDA рецептор)



«Химическая структура» — основное понятие в органической химии, у химиков-органиков есть две связанные с ним фундаментальные проблемы. Первая — структурные манипуляции — например, получение необычных структур или умение переходить от одной структуры к другой (то есть от одного вещества к другому). Это очень непростая задача для понимания, поскольку, в отличие от многих других наук, в химии нет механических аналогий.

тивностью. С его помощью удается понять, как расположены друг относительно друга химические группы, важные для связывания с мишенью, а значит, сократить количество синтезируемых аналогов.

В том случае, когда докинг невозможен, потому что неизвестна структура мишени, а есть только информация, что у каких-то веществ есть нужная активность, обычно используют метод QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship). Это направление возникло на стыке органической химии, математического моделирования и компьютерной химии. Дословный перевод: количественное соотношение структура-свойство. В русском языке для него нет аббревиатуры, поэтому используют английское сокращение.

QSAR

Исторически все началось с желания ученых найти количественную связь между структурой вещества и его свойствами и выразить ее в виде математического уравнения. Это уравнение должно отражать зависимость одного набора цифр (свойств) от другого набора цифр (структур). Однако при этом возникает трудность. Выразить цифрой свойство достаточно просто — физиологическую активность серии веществ можно измерять количественно. Но как выразить числом структуру химического соединения? Над этим вопросом химики и математики работали в течение многих лет. В настоящее время в QSAR используются так называемые дескрипторы химической структуры.

Дескриптор — это число (или математический параметр), которое характеризует структуру органического соединения, причем так, что подмечаются какие-то важные черты этой структуры. В принципе любое число, которое можно рассчитать из структурной формулы — молекулярный вес, число определенных атомов, связей или групп, молекулярный объем, частичные заряды на атомах, — может выступать в качестве дескриптора. На-

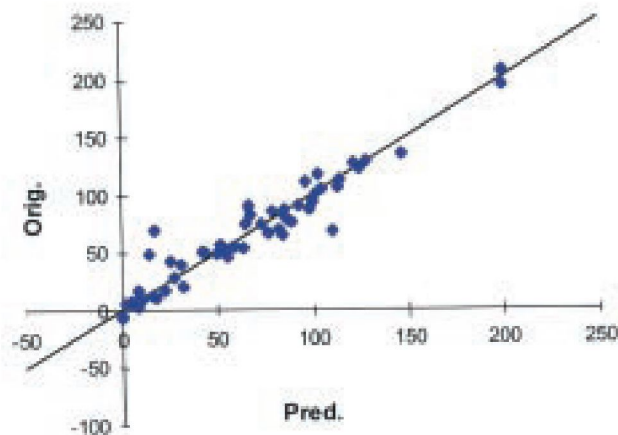
пример, годится ли в качестве дескриптора (то есть характеризует ли соединение) число атомов углерода в нем? Да, и иногда это хороший дескриптор. А число нитрогрупп? Конечно: чем их больше, тем лучше взорвется — это дескриптор для взрывчатых веществ.

Для предсказания физиологической активности в QSAR обычно используют следующие дескрипторы: электронные эффекты (влияют на ионизацию или полярность соединения), стерические особенности структуры (играют важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения с биомишенью), липофильность (способность растворяться в жирах характеризует способность лекарства преодолеть клеточные мембраны). Большую роль в QSAR имеют так называемые топологические дескрипторы.

В этом методе структурная формула — чисто математическое понятие, граф. Из теории графов можно считать так называемые инварианты графов, которые и рассматриваются как дескрипторы. Применяются и сложные фрагментные дескрипторы, которые оценивают вклад различных частей молекулы в общее свойство. Они значительно облегчают исследователям обратное структурное конструирование неизвестных соединений с потенциально высокой активностью. Модель QSAR — это математическое уравнение, с помощью которого можно описать физиологическую активность (и вообще любое свойство).

Метод QSAR работает следующим образом. Сначала группу соединений с известной структурой и известными значениями физиологической активности (полученными из эксперимента) делят на две части: тренировочный и тестовый набор. В этих наборах цифры, характеризующие активность, уже соотнесены с конкретной структурой. Далее выбираются дескрипторы — хорошие компьютерные программы способны перебирать многие сотни дескрипторов. На следующем этапе строят математическую зависимость активности от выбранных дескрипторов для соединений из тренировочного набора и получают так называемое QSAR-уравнение.

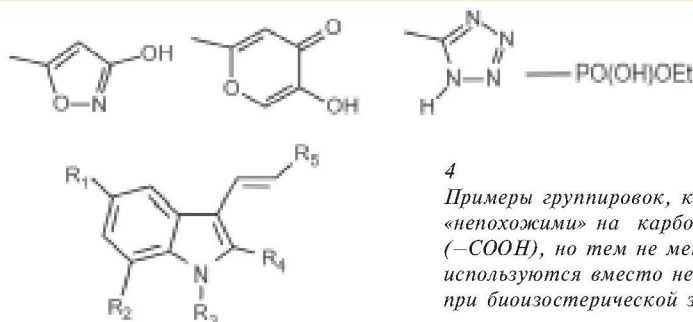
Правильность полученного QSAR-уравнения проверяют на тестовом наборе структур. Сначала вычисляют дескрипторы для каждой из тест-структур, подставляют их в QSAR-уравнение, рассчитывают значения активности и сравнивают их с уже известными экспериментальными значениями (рис. 3). Если для тестового набора наблюдается хорошее совпадение расчетных и экспериментальных значений, то данное QSAR-уравнение можно применить для предсказания свойств новых, еще не синтезированных структур. С помощью этого метода, имея в арсенале совсем небольшое количество химических соединений с известной активностью, можно предсказать необходимую структуру и тем самым резко ограничить круг поисков.



3
Пример предсказания активности структур методом QSAR (сравнение экспериментальных и предсказанных данных по ингибированию замещенными индолами захвата Ca^{2+})

Вторая проблема — соотнесение структуры и свойств вещества. Ведь человека интересуют именно свойства веществ (черное или красное, твердое или пластичное, проводит ли ток), а химик-органик должен уметь синтезировать структуру, а потом проверить, обладает ли она нужным свойством.

Сегодня самая сложная задача для органической химии именно вторая — синтез не веществ, а свойств.



Примеры группировок, которые кажутся «непохожими» на карбоксильную группу ($-\text{COOH}$), но тем не менее часто используются вместо нее при биоизостерической замене

Метод QSAR широко используют химики во всем мире. Например, если взять выпуски журналов «Chemical reviews» за последние годы, то только в заголовках статей эта аббревиатура встретится несколько раз. Сейчас издается несколько специальных журналов, посвященных QSAR.

Разработка лекарства

Завершающая стадия создания лекарственного соединения — его разработка. Оптимизированный лидер еще улучшают таким образом, чтобы он стал удобным для клинического использования и приобрел нужные фармакокинетические характеристики. Часто на этой стадии структуру активных соединений снова изменяют. Здесь много методов с красивыми названиями: создание биоизомеров, пролекарств, пептидомиметиков и т. д. Это сугубо «медхимические» понятия.

Пролекарства — это вещества, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в лекарства уже в организме человека. Происходит это в результате либо ферментативной реакции, либо химической (без участия белкового катализатора). Чтобы получить пролекарство, обычно модифицируют какую-то реакционноспособную группу в физиологически активном соединении так, чтобы эта связь разрушалась в организме. С помощью пролекарств можно, например, продлить действие препарата, повысить его растворимость в воде и даже изменить его вкус.

Важный метод этого этапа — так называемая изостерическая или биоизостерическая замена. Термин «изомеры» был введен еще Ирвингом Ленгмюром в начале XX века: «Молекулы или ионы, которые содержат одинаковое число атомов и имеют одинаковое количество и расположение электронов». Соответственно изостерическая замена в конструируемом лекарстве — это замена атома или группы на похожую по размеру или валентности. Если при этом сохраняется физиологическая активность, то замена называется «биоизостерической». Интересно, что термин «биоизомер» относится и к соединениям, получаемым путем замены на совершенно «непохожие» группировки, но с сохранением биологических свойств (рис. 4). С помощью биоизостерической замены исследователям удается, например, уменьшить токсичность активного соединения, повысить его устойчивость к действию ферментативных систем организма и т. д.

Нельзя не упомянуть еще об одном важном понятии — о «пептидомиметиках». Представим себе, что создаваемое нами лекарство должно подействовать на мишень, природный лиганд для которой — пептид. Этот пептид можно взять в качестве соединения-лидера, однако создавать на его основе нужно пептидомиметик — соединение, способное взаимодействовать с той же мишенью, но содержащее непептидные структурные элементы. Это делают потому, что пептиды в качестве лекарств не слишком удобны: плохо растворяются в воде, легко расщепляются фермента-

ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

ми организма. Хорошие же пептидомиметики лишены этих недостатков.

Естественно, каждая структурная модификация, направленная на улучшение фармакокинетических свойств вещества, приводит к созданию нового химического соединения. А оно, конечно же, может иметь меньшую активность или вообще другой тип активности. Поэтому исследования, посвященные разработке лекарства, часто неотделимы от стадии оптимизации с использованием QSAR и компьютерного моделирования.

Такова в настоящее время общая стратегия создания лекарств. Конечно, с появлением современных методов не исчезнут традиционные методы поиска. Однако интеллектуальная привлекательность рационального драг-дизайна, а также успехи молекулярной биологии, благодаря которым становятся известными все больше биомиметиков, привели к тому, что сейчас значительная часть мирового сообщества химиков-органиков стала заниматься синтезом структур с заранее предсказанными свойствами. В нашей стране этому направлению уделяли мало внимания, но сейчас ситуация меняется. В 1997 году на кафедре органической химии химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова появилась отдельная специализация «Медицинская химия», были сформированы группы исследователей, работающих в области дизайна физиологически активных соединений. Эту дисциплину начинают преподавать и в некоторых других высших учебных заведениях России. В мае 2004 года в Москве впервые прошла Международная конференция по комбинаторной и медицинской химии под эгидой Европейского общества медицинской химии. Рациональное проектирование лекарств — чрезвычайно перспективное и интересное направление химической науки.

