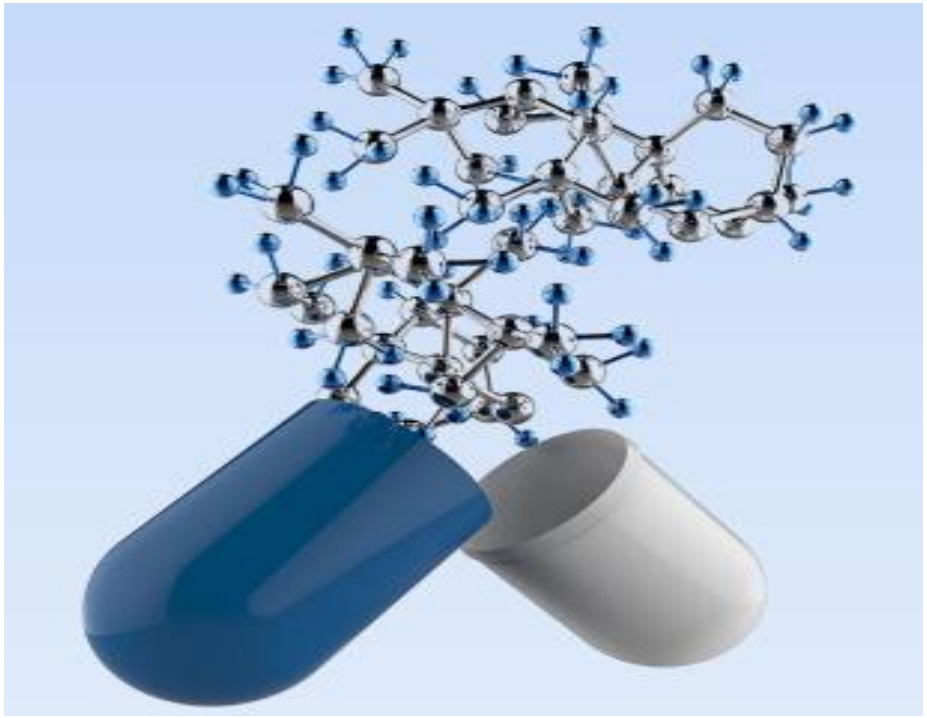
Жаңа дәрілік заттар мен дәрілік формаларды іздестірудегі компьютерлік және математикалық модельдеу

12-дәріс

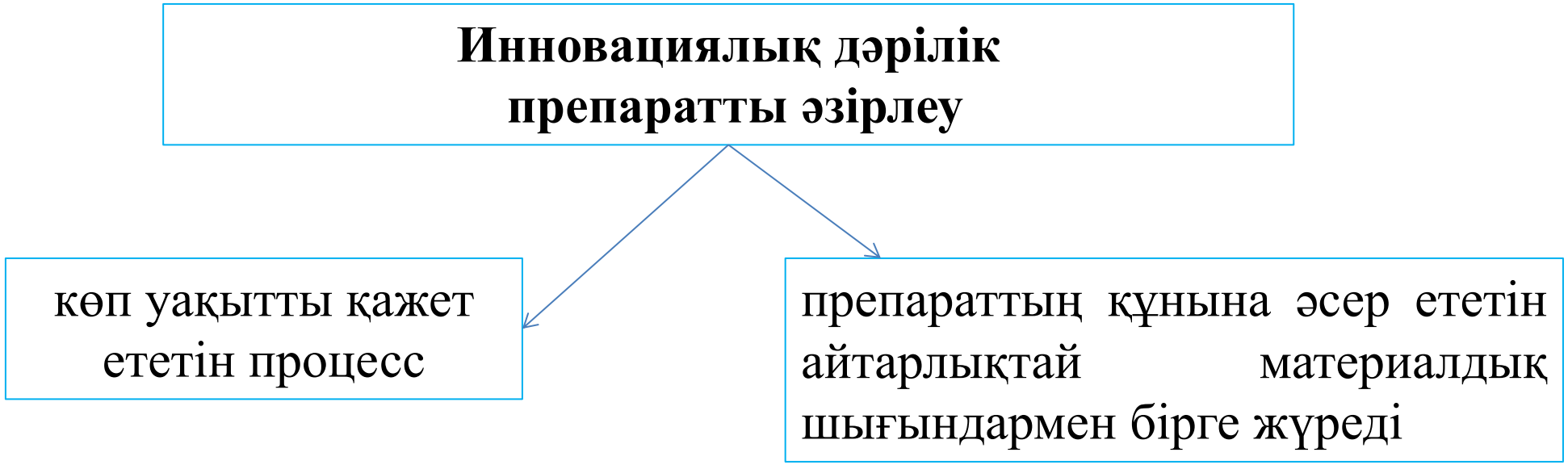


дәріскер: доцент К.Б. Бажықова

Жаңа дәрілік препараттарды жасауға қойылатын жалпы талаптар

Жаңа дәрілік заттарды (ДЗ) алудың заманауи парадигмасы уыттылығы төмен жоғары тиімділік болып табылады. Бұл жаңа ДЗ алу үшін синтетикалық маршруттарды оңтайландырудың негізгі талабы және олардың фармакокинетикалық және фармацевтикалық қасиеттерінің модификациясы

- **Қауіпсіздік** – жоғары тиімділікті сақтай отырып, денсаулыққа зиян келтіру қаупінің болмауы
- **ДЗ** оң әсер ету дәрежесі.
- **Уыттылық**-жағымсыз жанама әсердің болмауы



Оны құру молекуланы компьютерлік модельдеуден басталады, оның барысында бірнеше мыңға дейін потенциалды белсенді құрылымдар анықталуы мүмкін, олардың тек біреуі ғана толыққанды дәрі бола алады

Қазір компьютерлік модельдеу жаңа синтетикалық дәрілік заттарды жасау технологиясының тәжірибесіне сенімді түрде енуде. Алдын-ала жүргізілген компьютерлік скрининг дәрі-дәрмектерді аналогтық іздеу кезінде уақытты, материалдарды және күш-жігерді үнемдейді.

Қазіргі заманғы жоғары технологиялық тәсілдер HTS әдісін (high throughput Screening) қолданады

1-кезең

жоғары жылдамдықты компьютерлік технологияны қолдана отырып, жүздеген мың заттар зерттелетін молекулаға қатысты белсенділікке тексеріледі (көбінесе бұл рецептордың молекулалық құрылымын білдіреді).

2-кезең

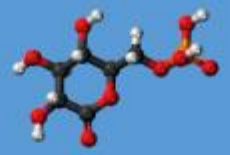
QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) сияқты арнайы бағдарламалардың көмегімен құрылымдық белсенділікті тікелей модельдеу жүреді.

1. Идеалды "құлыпқа" (яғни рецепторға) сәйкес келетін идеалды "кілтті" (яғни медиаторды)жобалау

Модельдеу

Молекуланы алу әдісі 15-20 жылға патенттелген, бірақ патенттің болуы препараттың медициналық тәжірибеде пайда болуының кепілі емес. Бұған дейін уыттылықты, тератогенділікті, мутагенділікті және т.б. анықтау мақсатында тиісті зертханалық тәжірибенің (Good Laboratory Practice/GLP) заманауи талаптарына сәйкес келетін кең клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізіледі.

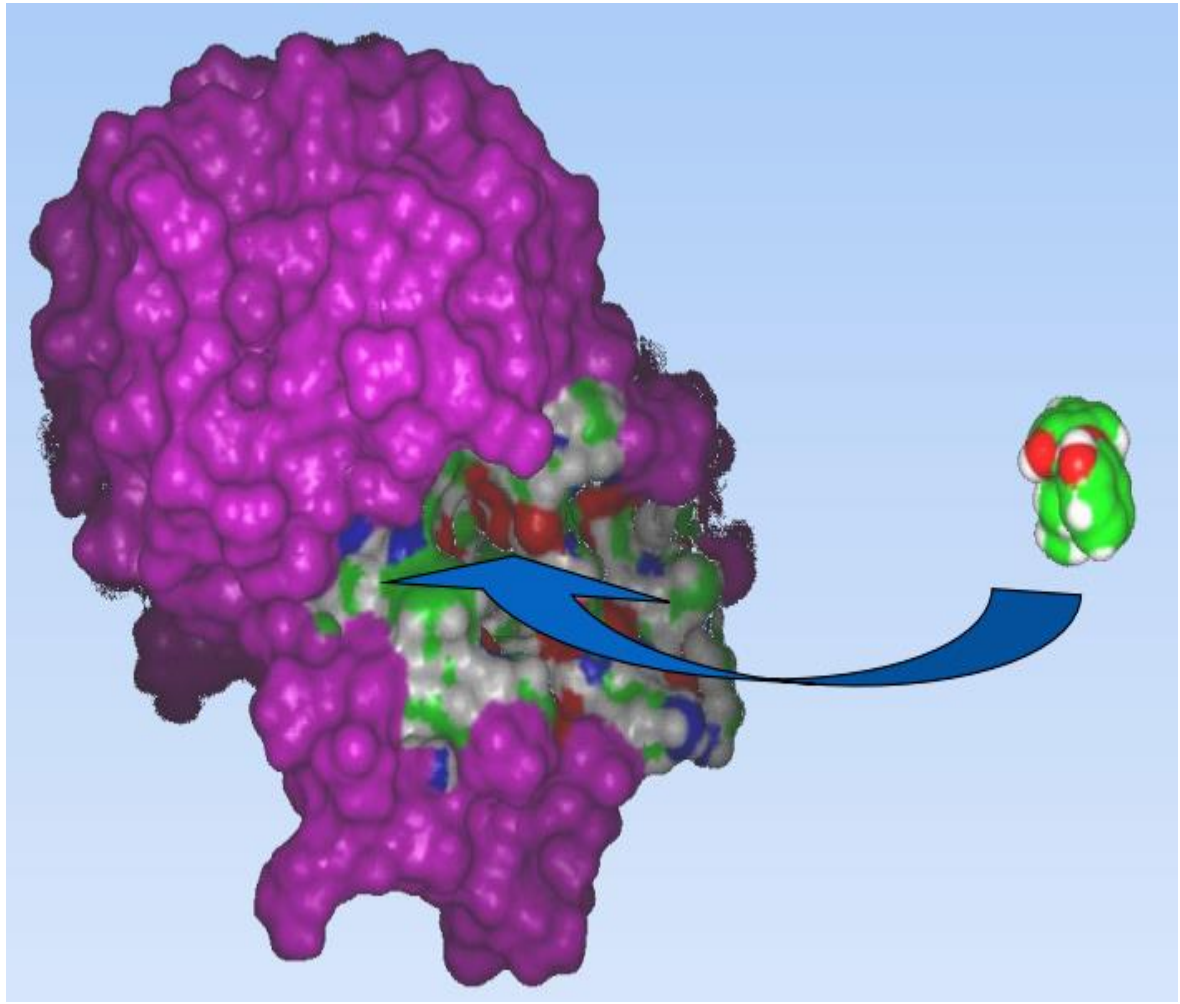
ДЗ іздестірудің заманауи стратегиясы

Структура биомишени \ Структура лиганда	известна 	неизвестна ?
белгілі 	*Structure-based design* *Rational Drug Design* *Molecular Docking* *Drug-Receptor Interaction*	de-novo *design* *Active Site Search* *Receptor based DD*
белгісіз ?	*QSAR(Qualitative Structure-Activity Relationship)* *Indirect DD* *Ligand-based DD* *Pharmacophore design*	*Комбинаторная химия и “high throughput screening”*

1

"Биомишень" құрылымдары (рецепторлар, фермент) және лиганд белгілі: Rational drug design

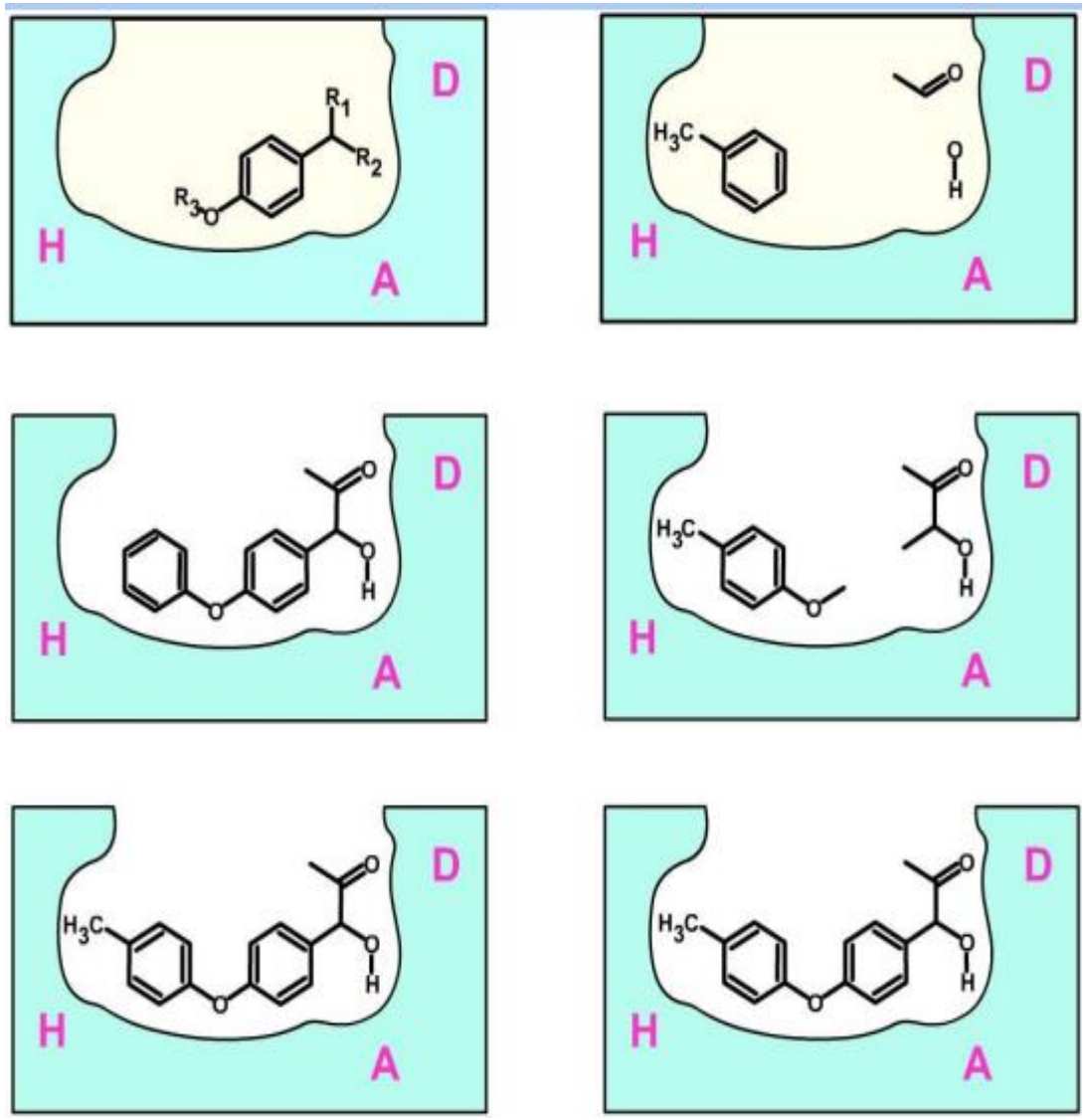
- Биомименің 3D құрылымы (X-рентген/ ЯМР)
- Кешеннің кристалдануы "биомишень-лиганд"
- Нақты топтарды талдау, өзара әрекеттесуге жауапты "биомишень-лиганд"
- Жаңа лигандтың дизайны, қойылған талаптарға максималды жауап беру талаптарға (*молекулалық докинг*)



Биомишеннің құрылымы белгілі, бірақ лигандтың құрылымы белгісіз: *de-novo design*

2

- "Биомишеннің" белсенді сайты
- Шағын молекула фрагменттері негізіндегі біртіндеп жобалау
- Энергияны азайту топтарды итеру (стерикалық фактор)
- Энергияны максимизациялау байланыстыру

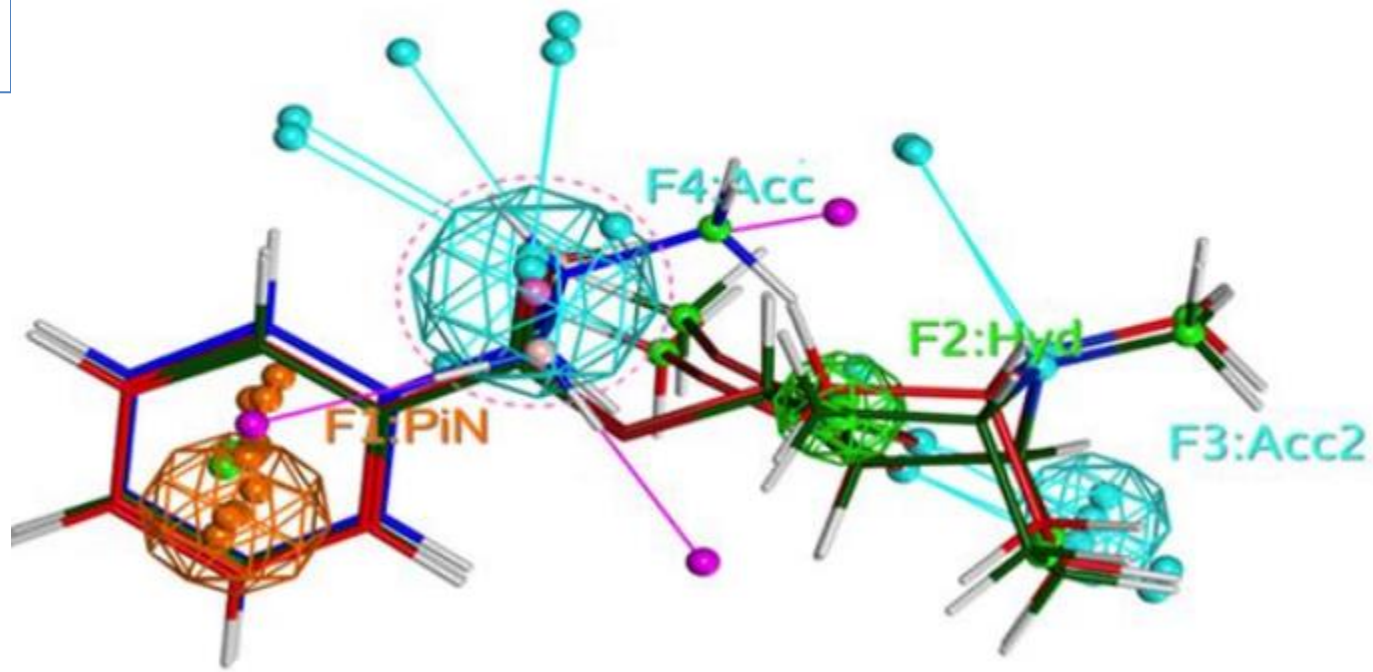


Лиганд құрылымы белгілі, бірақ биомишень құрылымы белгісіз

3

QSAR (quantitative *Structure –Activity Relationship)* *"құрылым-белсенділік"* байланысын есептеу

Фармакофорлық модельдеу



QSAR жасанды интеллект алгоритмі үміткер молекулаларды іздеу және оңтайландыру кезінде қолданылады.



Оның көмегімен: ауруды жоятын молекуланы таңдау және оңтайландыру процесін 1000 есе жылдамдатып тірі организмдердегі сынақтардың болашақ санын азайтып жануарларға сынақтар жүргізілмес бұрын да препараттың зиянсыздығы туралы сенімді ақпарат алуға болады.

Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR (құрылым-қасиет модельдері, құрылым — белсенділік модельдері) - молекулалық белсенділікті болжау бойынша есептеу модельдеу әдісі.

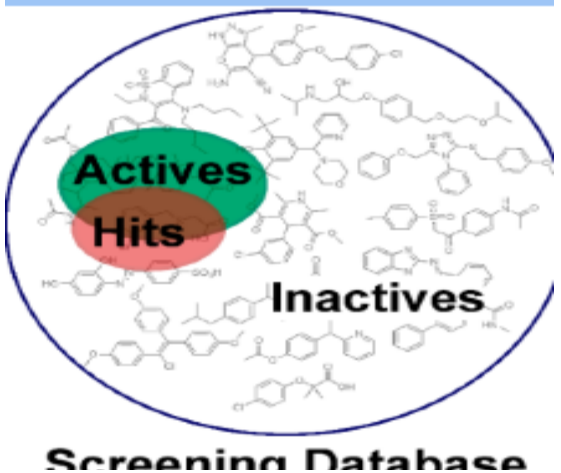
Бұл жаңа функционалдылықты қосу мүмкіндігі бар қызмет негізінде құрылған алгоритм.

Тапсырыс берушіге оны қызықтыратын биомақсат және егер бар болса, оның күні туралы ақпарат беру жеткілікті. Егер dataset болмаса, оны ашық көздерден жинайды.

Тапсырыс берушіден ТТ алғаннан кейін бір ай ішінде нысанаға скрининг жүргізіледі. Нәтижесінде молекулалардың белсенділігі мен уыттылығы, сондай-ақ зат синтезінің мүмкіндіктері туралы ақпараты бар құжат жасалады.

Тапсырыс беруші ақпаратпен қалай әрекет ету керектігін өзі шешеді. Ірі фармацевтикалық компаниялар, әдетте, ұсынған "рецепт» бойынша препаратты сынауға және өндіруге көшеді.

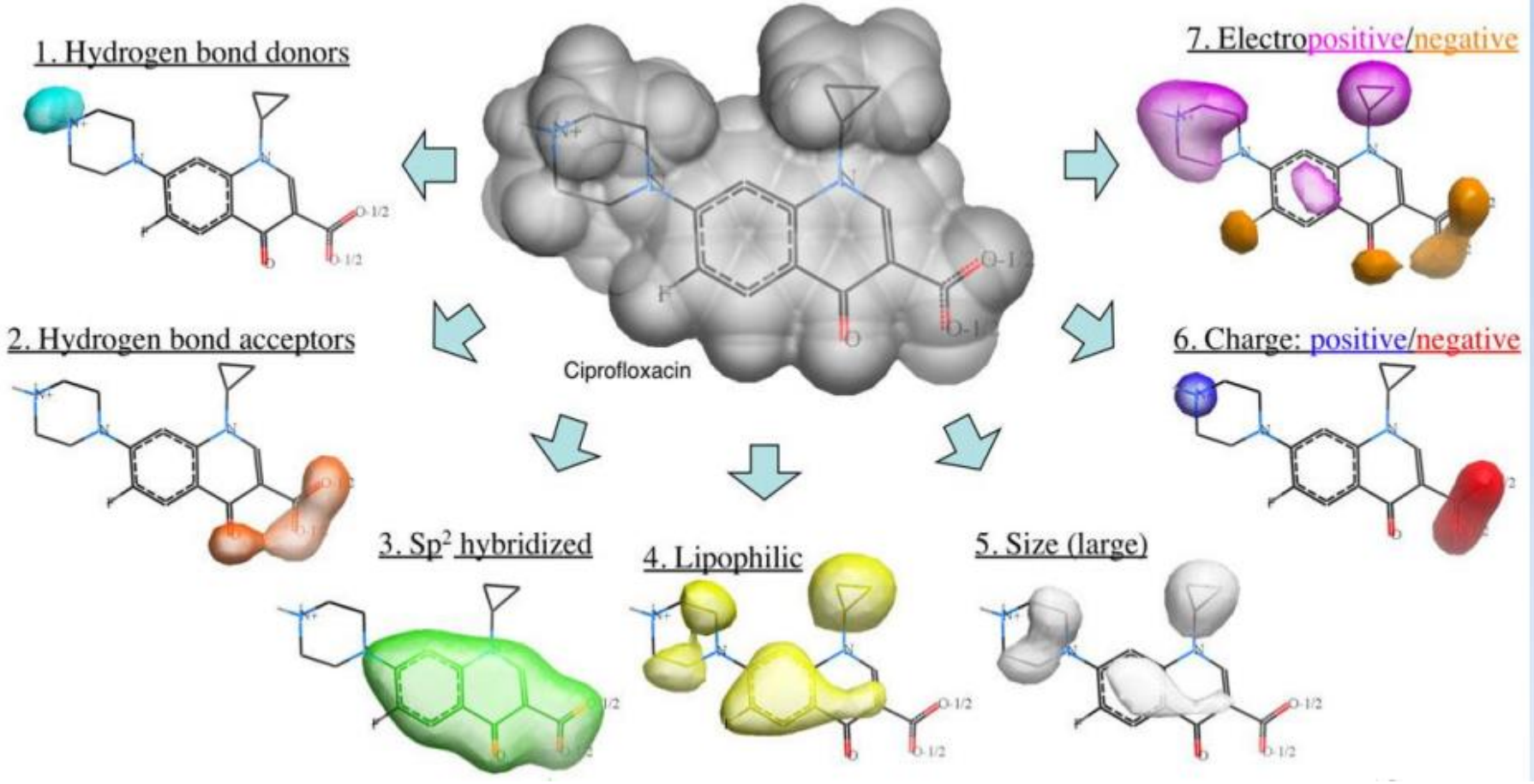
Фармакофорлы моделдеу



1. Белсенді емес шағын молекулалардың (лигандтардың) және белсенді шағын молекулалардың ерекшеліктерін зерттеу

2. Биологиялық белсенділік үшін молекуланың қандай химиялық топтары қажет екендігі туралы гипотеза құру; қандай химиялық топтар биологиялық белсенділікті тежейді

3. Сәйкес 3D локализациясында қажетті химиялық топтары бар жаңа молекулаларды құру



Комбинаторлық химия

Параллель синтез: күніне жүздеген ұқсас қосылыстар

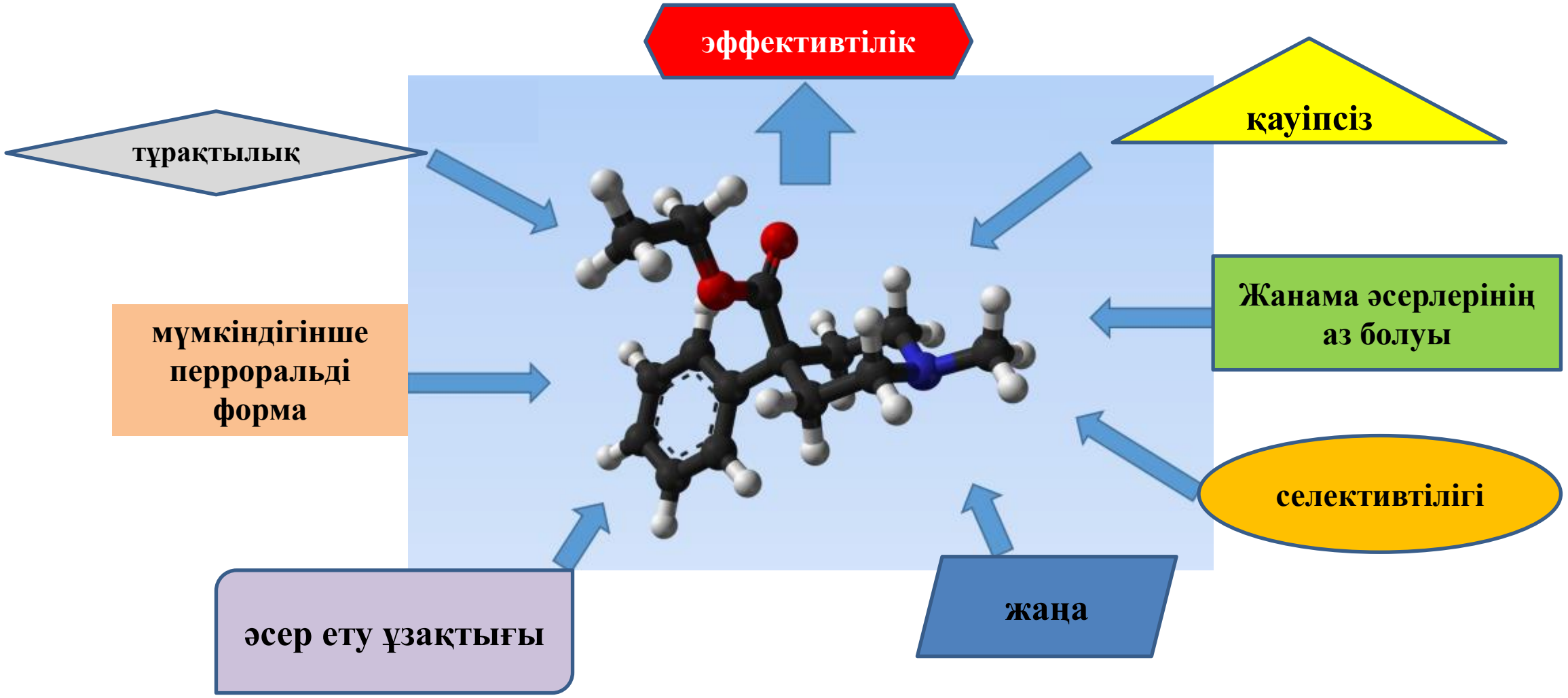


“High throughput screening”

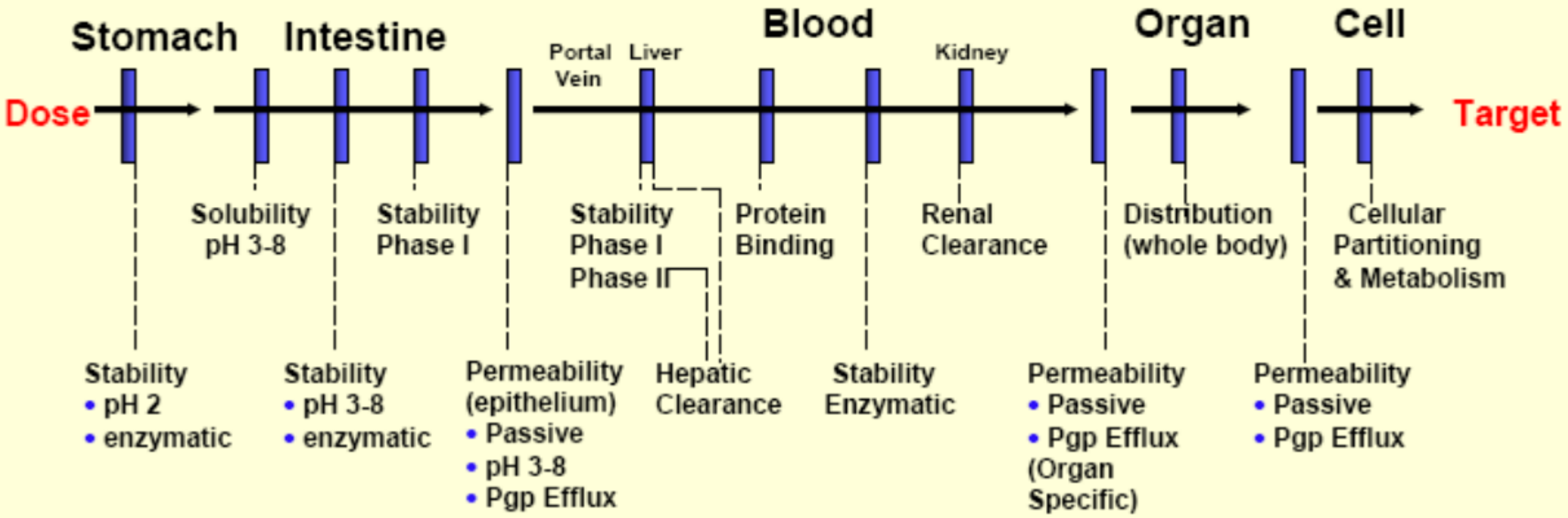
Әдіс таңдалған биомишеньдерге күніне ондаған мың қосылыстарды тексеруге мүмкіндік береді



«Идеалды дәрі»



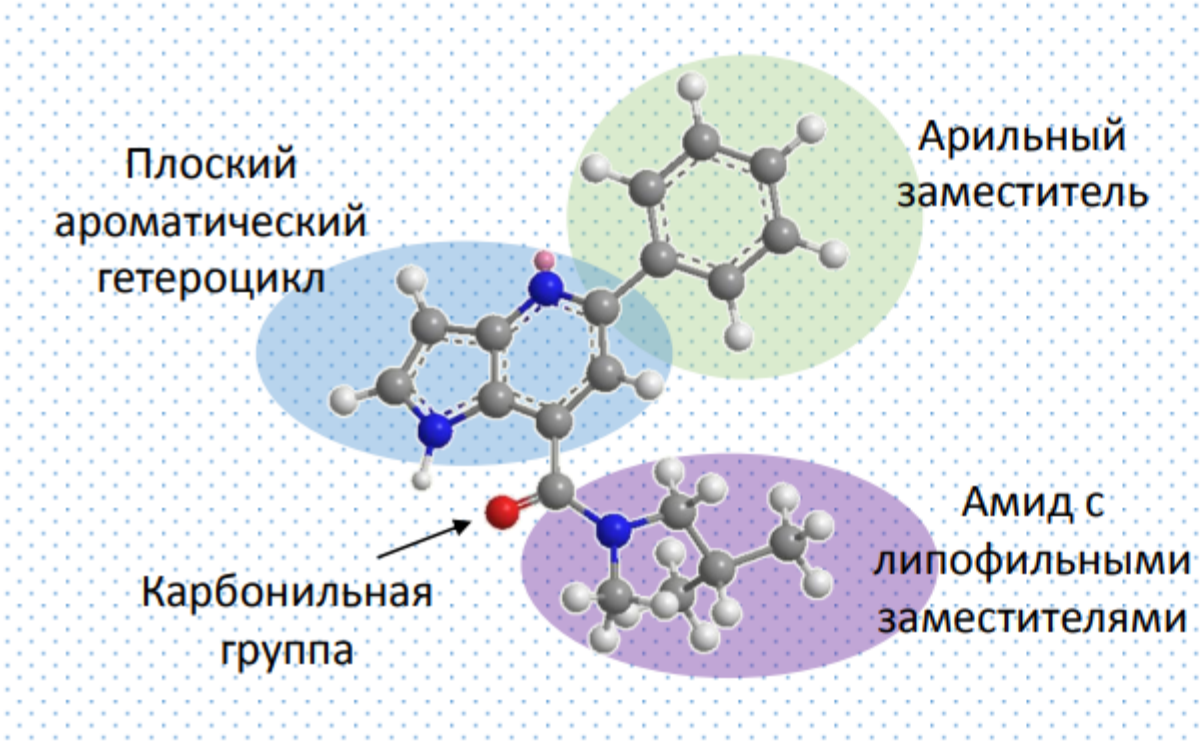
Drugs Must Survive *In Vivo* Barriers



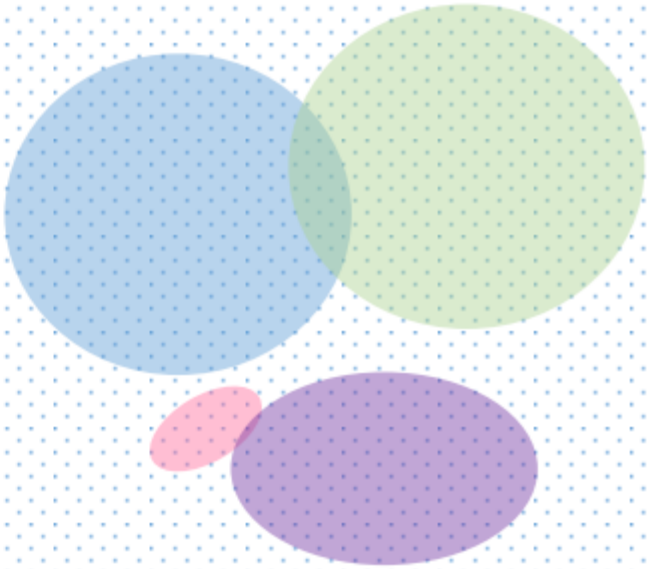
Фармакофорлық модельдеу

Жаңа TSPO лигандтарының дизайны

TSPO лиганд құрылымдарының фармакофорлы моделі

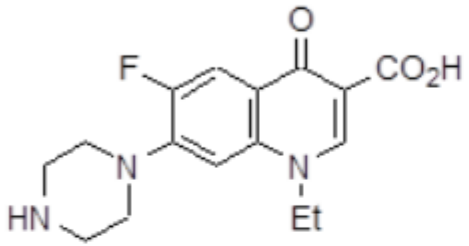


Жаңа tspo лигандтарының дизайны

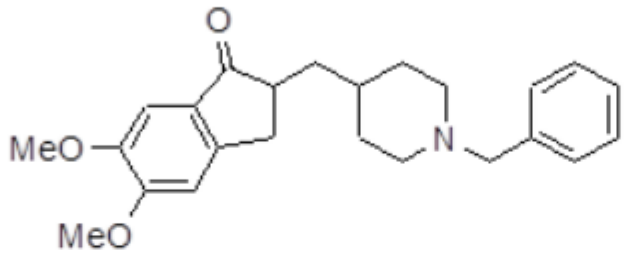


Drug Design Successes

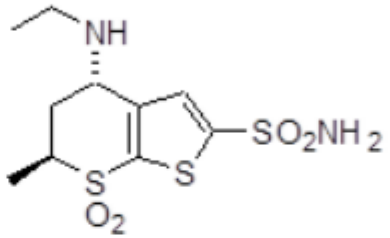
Многие препараты были разработаны с существенным вкладом вычислительных методов



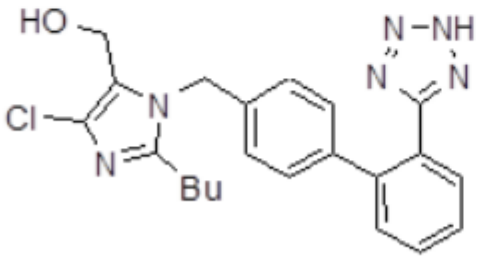
norfloxacin (1983)
antibiotic
first of the 6-fluoroquinolones
QSAR studies



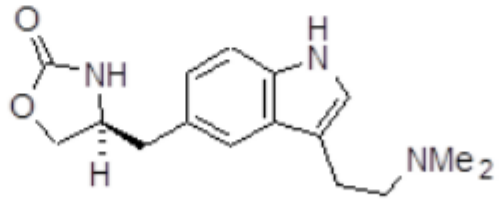
donepezil (1996)
Alzheimer's treatment
acetylcholinesterase inhibitor
shape analysis and docking studies



dorzolamide [Trusopt] (1994)
glaucoma treatment
carbonic anhydrase inhibitor
SBLD and *ab initio* calcs



losartan [Cozaar] (1995)
angiotensin II antagonist
anti-hypertensive
Modeling Angiotensin II octapeptide



zolmatriptan [Zomig] 1995
5-HT$_{1D}$ agonist
migraine treatment
Molecular modeling