Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 9.1

Как разработать современное лекарственное средство: проектирование по структуре мишени (Structure-based drug design)

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

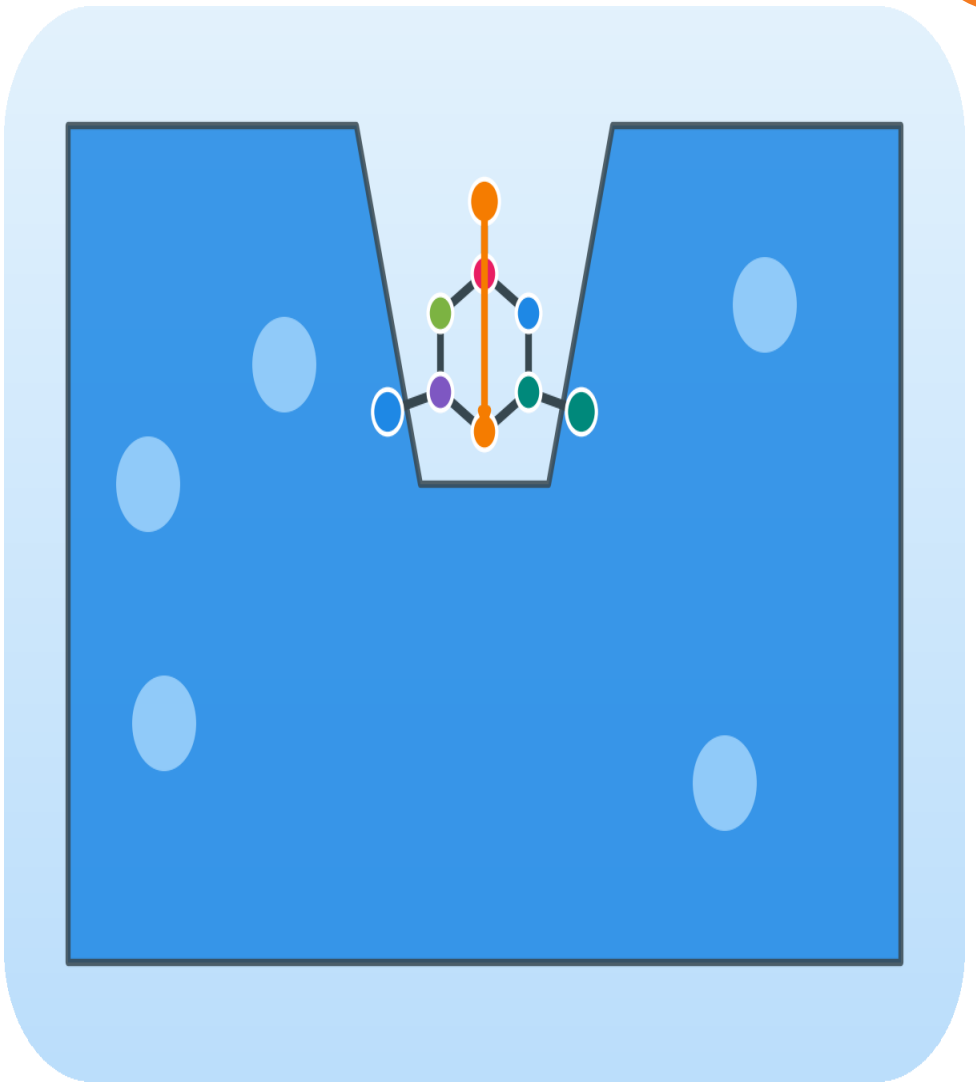
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Изучить принципы проектирования лекарственных средств на основе трёхмерной структуры биологической мишени (SBDD): методы получения структур, анализ сайта связывания, молекулярный докинг, оптимизация лидов и примеры успешных разработок.

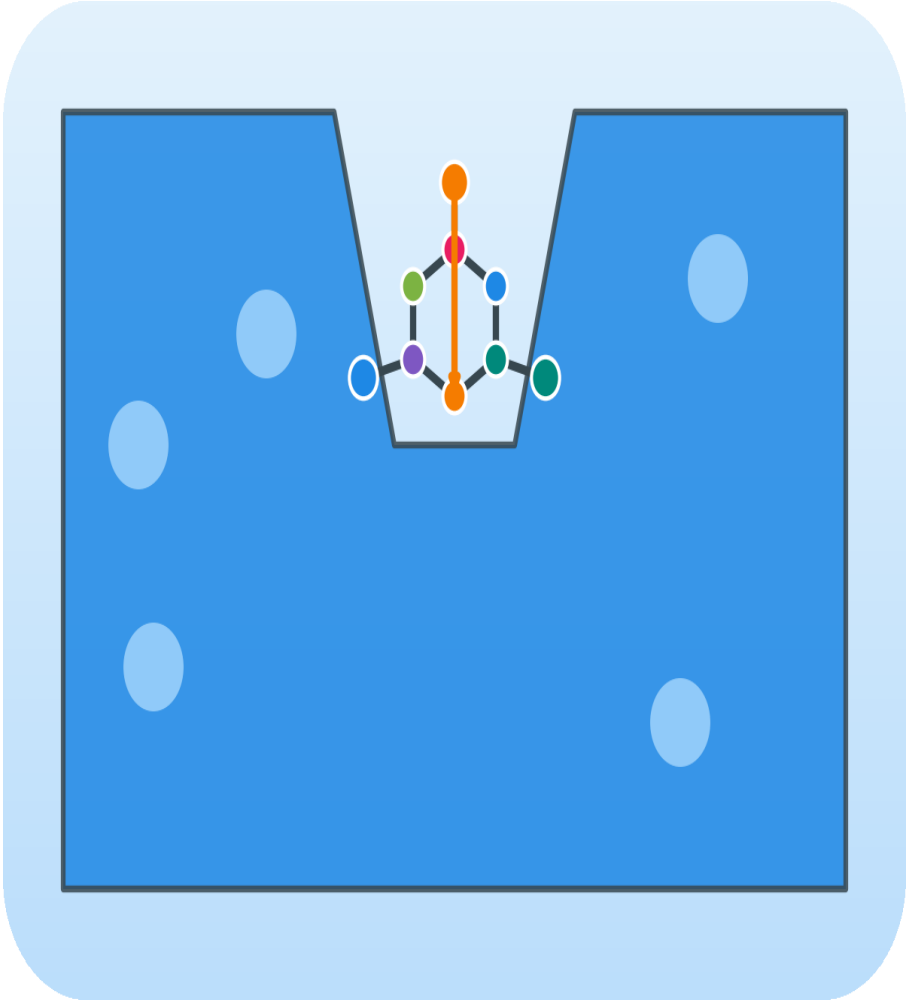


Вопросы для обсуждения

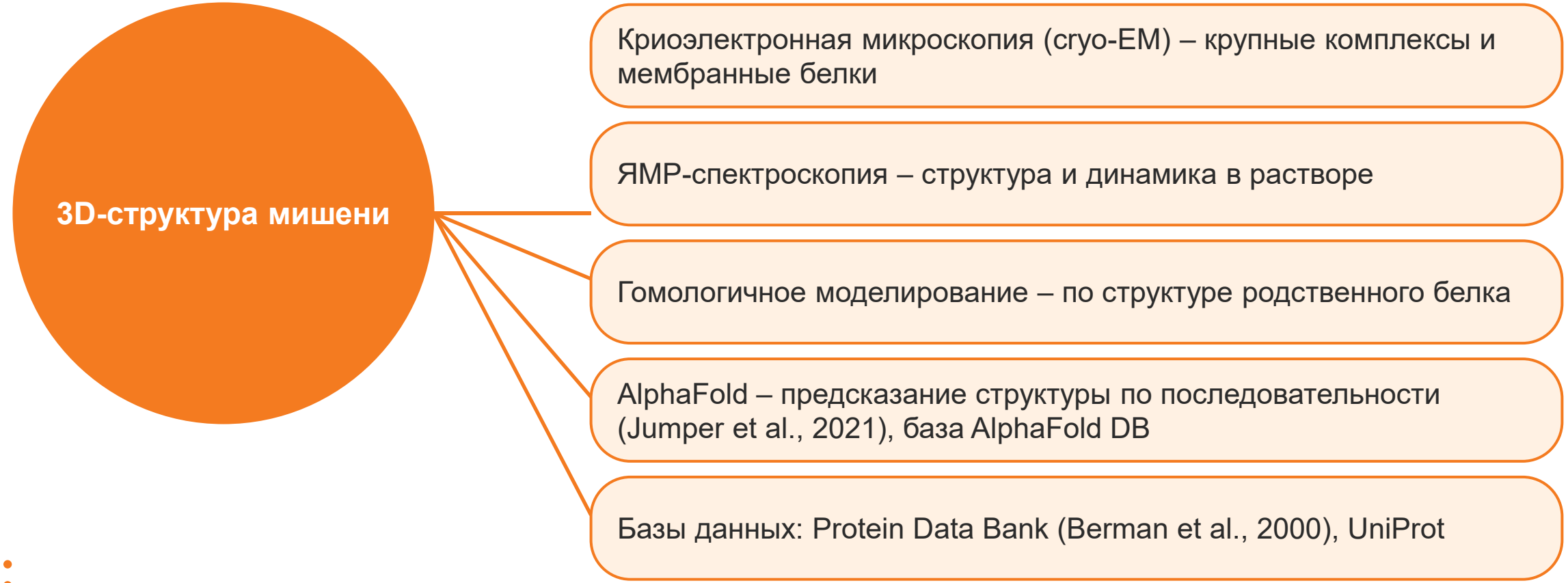
- Какие методы дают 3D-структуру мишени и какие базы данных их хранят?
- Как работает молекулярный докинг и каковы его ограничения?
- Какие препараты созданы с использованием SBDD?

Идея SBDD: «ключ и замок» на уровне атомов

- SBDD использует 3D-структуру белка-мишени, чтобы проектировать лиганды, комплементарные сайту связывания по форме и взаимодействиям.
- Требуется знание структуры мишени (эксперимент или предсказание) и функциональной роли белка в болезни.
- Итерационный цикл: структура → дизайн → синтез → тест → структура комплекса → новый дизайн (Anderson, 2003).
- Основа: комплементарность формы, электростатики, гидрофобных контактов и водородных связей.

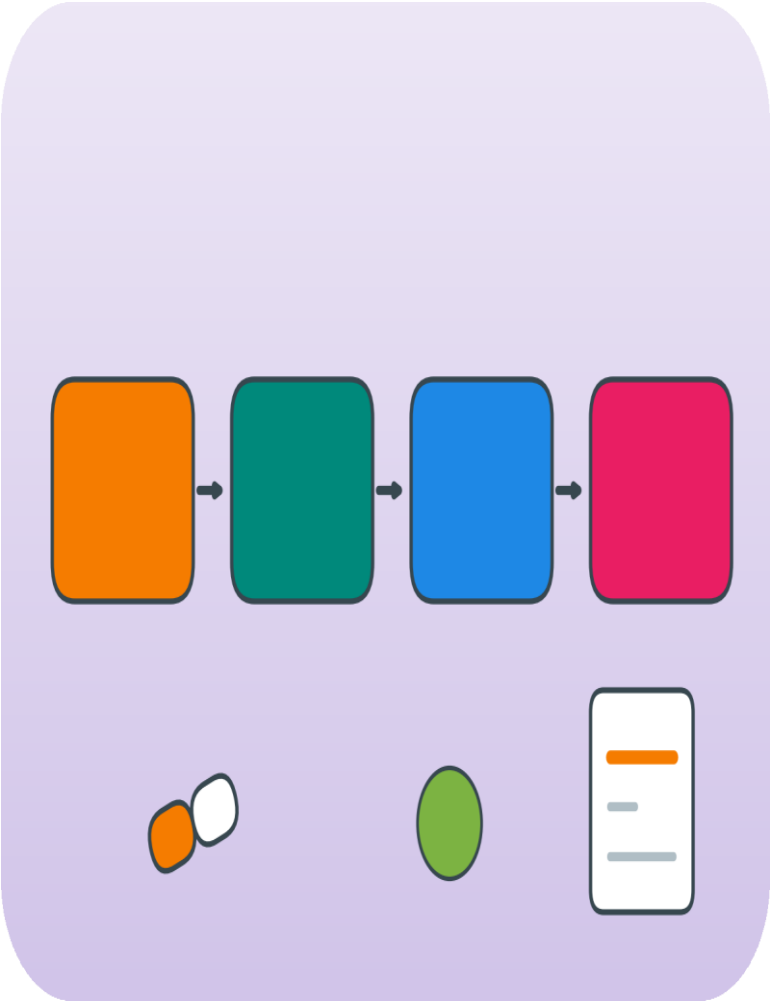


Источники 3D-структур мишеней



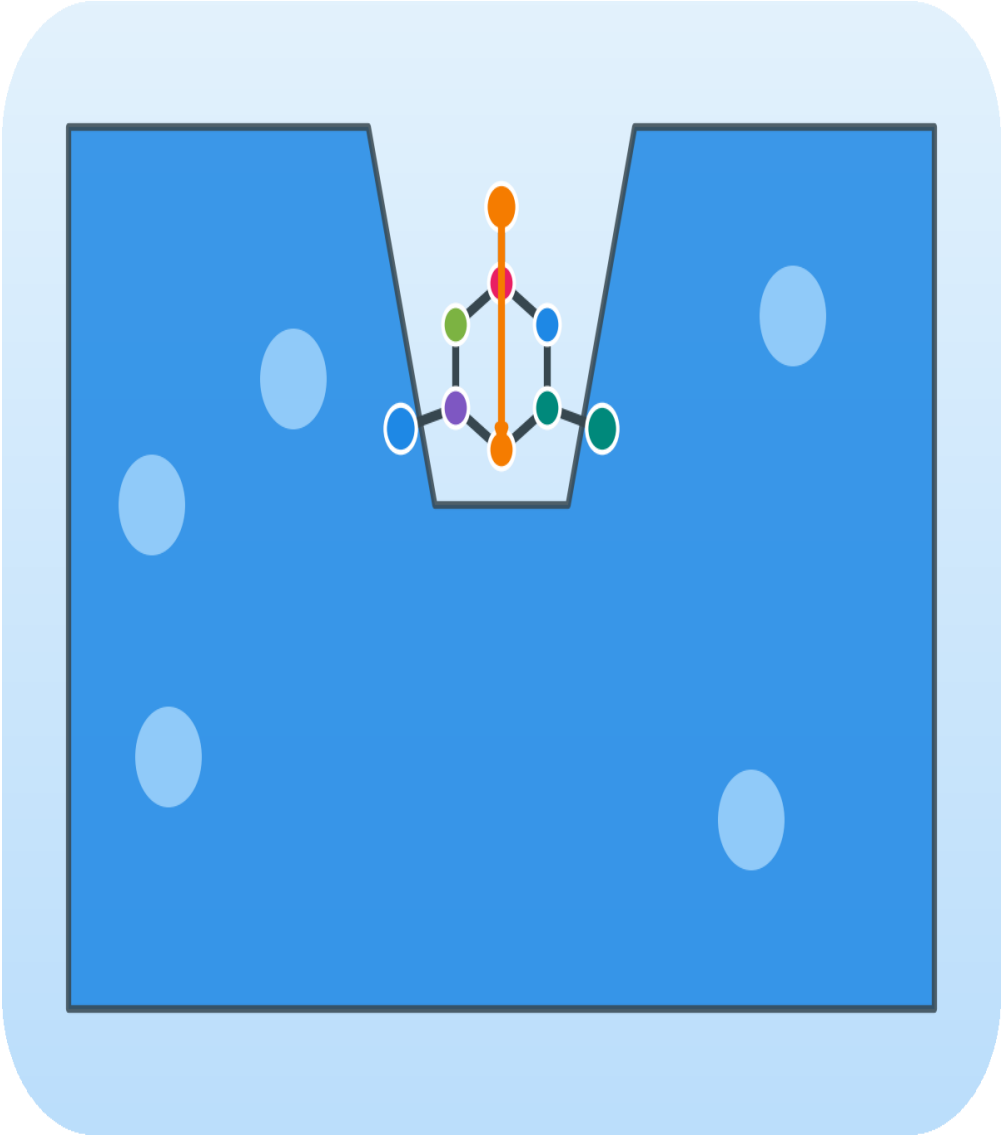
Рабочий процесс SBDD

1. **Выбор мишени** валидация роли в патогенезе, druggability.
2. **Подготовка структуры** удаление лишнего, добавление H, зарядов, оценка протонирования.
3. **Определение сайта связывания** по лиганду в кристалле или предсказанию полостей.
4. **Докинг / дизайн de novo** размещение и оценка кандидатов.
5. **Оптимизация** SAR, ADMET, селективность.
6. **Экспериментальная проверка** биотесты, кристаллография комплекса.



Молекулярный докинг

- **Поиск:** жёсткий или гибкий лиганд, конформации, перебор позиций в сайте.
- **Оценка:** эмпирические, силовые и знание-ориентированные функции.
- **Результат:** поза лиганда, энергия связывания (ккал/моль), контакты.
- **Программы:** AutoDock Vina, Glide, GOLD, DOCK.
- **Ограничения:** гибкость белка, вода, точность оценки аффинности.



Типы межмолекулярных взаимодействий в комплексе

01

Водородные связи

Донор и акцептор: селективность и аффинность (длина 2,6–3,2 Å).

02

Гидрофобные контакты

Неполярные группы вытесняют воду – вклад в энтропию.

03

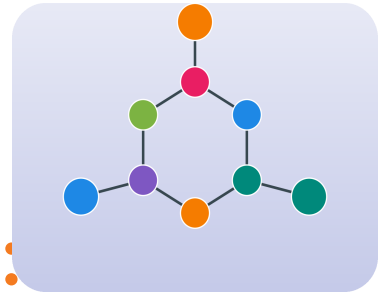
Электростатика и солевые мостики

Заряженные группы Asp/Glu и Lys/Arg.

04

π-взаимодействия

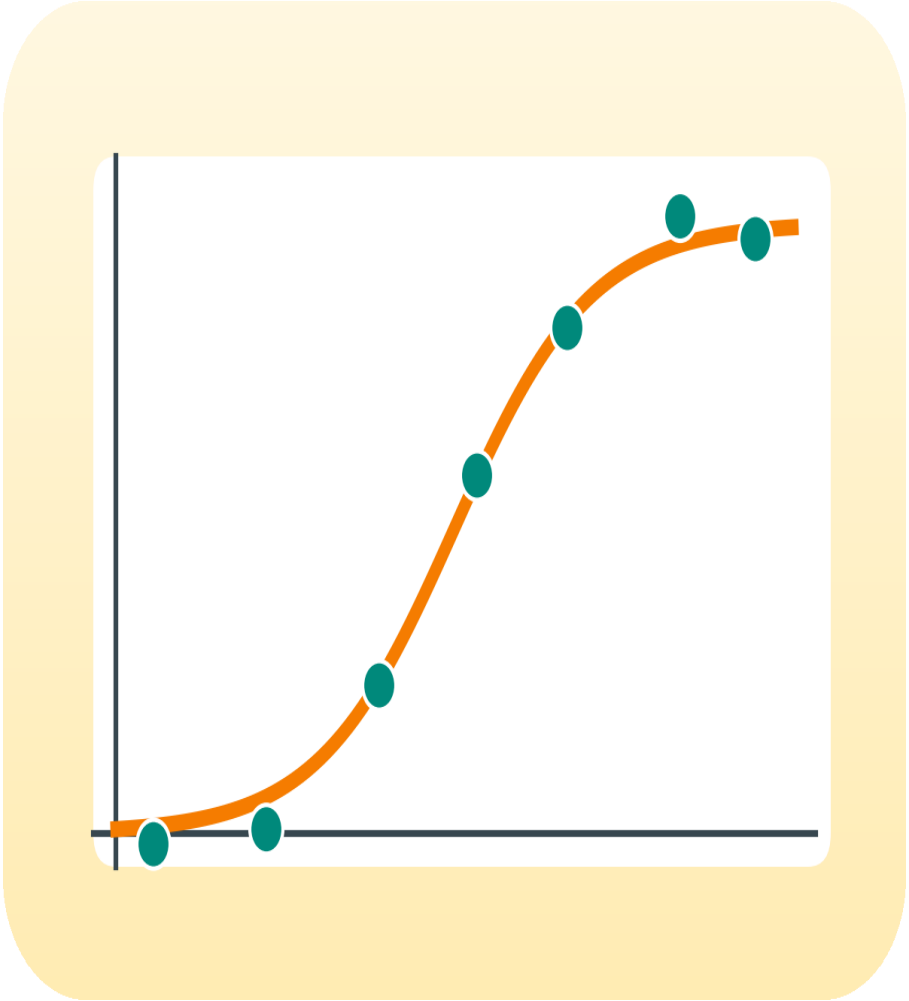
π–π-стэкинг, катион–π с остатками Phe, Tyr, Trp.



Анализ контактов выполняют в PyMOL, UCSF ChimeraX, Discovery Studio и профилях PLIP.

Молекулярная динамика и расчёт свободной энергии

- Молекулярная динамика (МД) моделирует движение атомов во времени и учитывает гибкость белка и воду.
- Применение: проверка устойчивости позы лиганда, поиск скрытых карманов (cryptic pockets).
- Методы расчёта свободной энергии: MM/GBSA, MM/PBSA, FEP – точнее докинга, но затратнее.
- Вычисления выполняют на GPU-кластерах; программы – GROMACS, AMBER, NAMD, OpenMM.



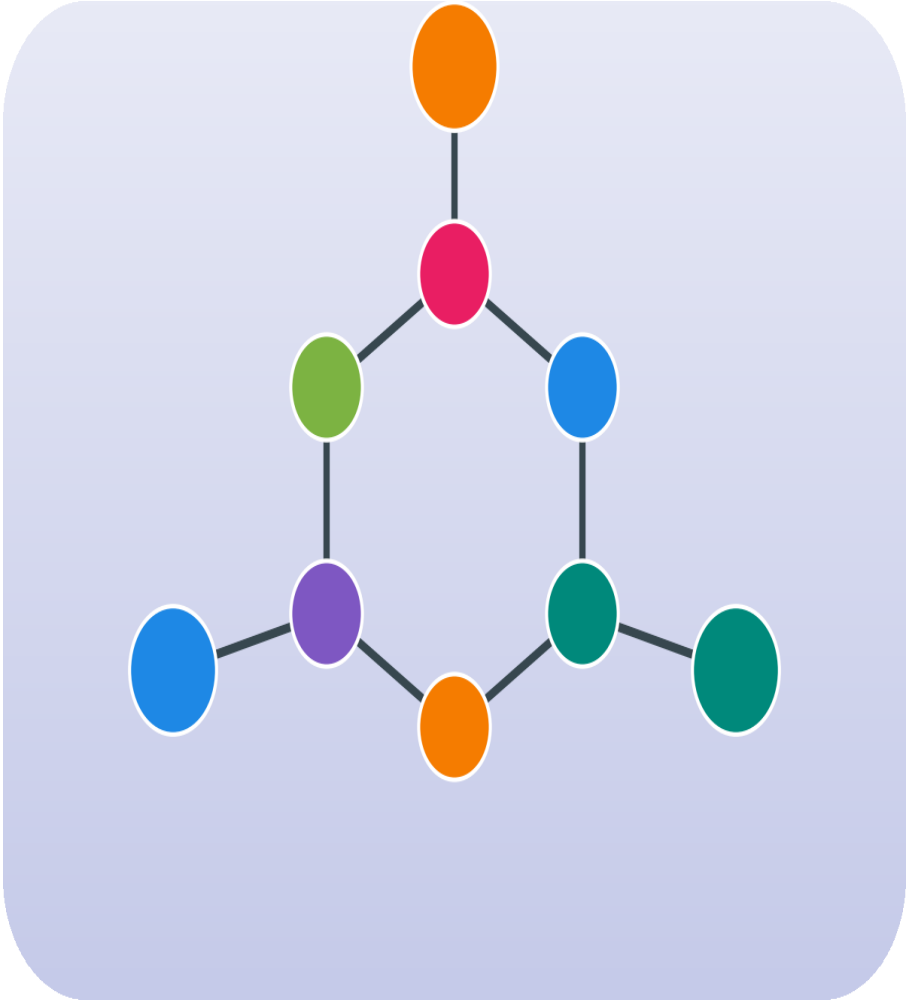
Примеры препаратов, созданных с применением SBDD

Препарат	Мишень	Показание	Роль структуры
Каптоприл	Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)	Артериальная гипертензия	Модель активного центра фермента
Саквинавир и др.	Протеаза ВИЧ-1	ВИЧ-инфекция	Структуры комплексов фермента
Озельтамивир	Нейраминидаза вируса гриппа	Грипп	Дизайн по структуре фермента
Иматиниб	Киназа BCR-ABL	Хронический миелолейкоз	Селективность по структуре киназы

Cushman, Ondetti, 1991; Wlodawer, Erickson, 1993; Anderson, 2003.

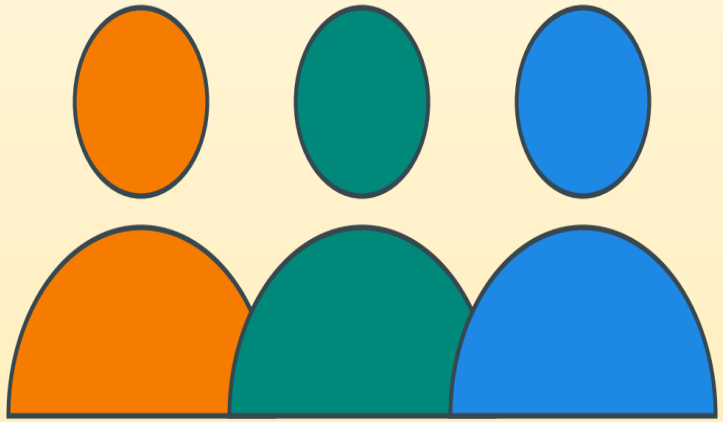
Фрагментный дизайн (FBDD) и de novo дизайн

- FBDD: скрининг небольших фрагментов (ММ < 300 Да) с низкой аффинностью, затем наращивание и связывание по структуре.
- Методы детекции: ЯМР, рентгеновская кристаллография, SPR, термосдвиг.
- De novo дизайн: построение молекулы «с нуля» внутри сайта связывания (в т.ч. генеративные модели ИИ).
- Критерии: эффективность лиганда (LE), лекарственное подобие, синтетическая доступность.



Ограничения SBDD

- Качество структуры (разрешение, неполные петли, ошибки моделирования).
- Гибкость белка и вода в сайте связывания.
- Неточность скоринга: ранжирование ≠ реальная аффинность.
- Отсутствие структуры для многих мембранных белков (частично решается cryo-EM и AlphaFold).
- Необходима экспериментальная валидация (практическое занятие 9.1).



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Molecular Docking: A Pivotal Technique in Structure Based Drug Design
Докинг в SBDD

Molecular Docking in Drug Discovery
Применение докинга

Introduction to Molecular Docking
Введение в докинг

Сайты и базы данных

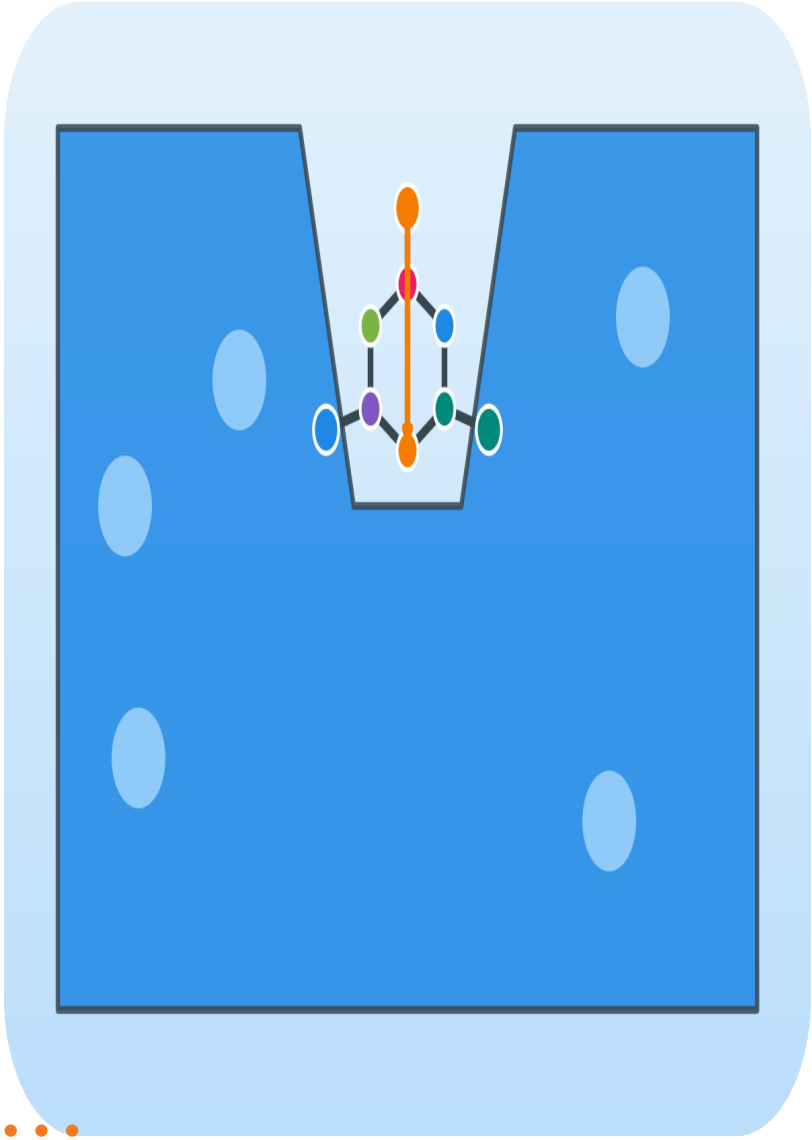
RCSB Protein Data Bank
Экспериментальные 3D-структуры

AlphaFold Protein Structure Database
Предсказанные структуры (EMBL-EBI)

AutoDock Vina
Свободная программа докинга

UCSF ChimeraX
Визуализация молекул

UniProt
Белковые последовательности и аннотации



Заключение

- SBDD основан на 3D-структуре мишени и анализе сайта связывания.
- Структуры получают рентгеном, cryo-EM, ЯМР; расширяют возможности AlphaFold и PDB.
- Докинг оценивает позу и аффинность; МД и FEP повышают точность.
- Успешные примеры: каптоприл, ингибиторы протеазы ВИЧ, озельтамивир, иматиниб.
- Результаты SBDD проверяют экспериментально.

Список литературы

1. Anderson A.C. The process of structure-based drug design // Chemistry & Biology. 2003. Vol. 10, No. 9. P. 787–797. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.09.002
2. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z. et al. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Research. 2000. Vol. 28, No. 1. P. 235–242. https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235
3. Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // Nature. 2021. Vol. 596. P. 583–589. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2
4. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking // Journal of Computational Chemistry. 2010. Vol. 31, No. 2. P. 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334
5. Doytchinova I. Drug Design – Past, Present, Future // Molecules. 2022. Vol. 27, No. 5. P. 1496. https://doi.org/10.3390/molecules27051496
6. Wlodawer A., Erickson J.W. Structure-based inhibitors of HIV-1 protease // Annual Review of Biochemistry. 1993. Vol. 62. P. 543–585.
7. Cushman D.W., Ondetti M.A. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme // Hypertension. 1991. Vol. 17, No. 4. P. 589–592.
8. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).