

Лекция 5. Биоинформатика и разработка лекарств (19 марта).

1.1 Пример применения биоинформатики в разработке лекарств: модификация вируса CELO.

Цель — изменить тропизм (способность проникать в клетки) птичьего аденовируса CELO для использования в генной терапии. Преимущества CELO: высокая продуктивность (до 10^{12} частиц/эмбрион), отсутствие иммунного ответа у человека, не реплицируется в клетках млекопитающих. Недостатком является низкая эффективность проникновения в клетки молочной железы.

Задача — вставить RGD-последовательность¹ в поверхностный участок длинного фибера CELO для взаимодействия с интегриновыми рецепторами клеток млекопитающих. Основной проблемой является отсутствие данных о 3D-структуре фибера CELO. Решение:

- выравнивание аминокислотных последовательностей CELO и аденовируса человека Ad5,
- предсказание вторичной структуры (бета-тяжи, петли),
- вставка RGD между тяжами H и I (поверхностный участок).

В результате модифицированный вирус успешно проникал в кроличьи клетки молочной железы.

1.2 Несколько фактов о лекарствах.

- Основоположителем химиотерапии считается Пауль Эрлих, он ввел понятие хеморецепторов и разработал первое эффективное лекарство от сифилиса на основе мышьяка.
- Сейчас существует около 7000 препаратов, большинство из которых разработана за последние 25 лет.
- Для современных лекарств требуются 10-20 лет испытаний.
- Рынок лекарств сегментирован: крупнейшая компания занимает 11%.

1.3 Этапы создания нового лекарства.

- неклинические исследования (3–7 лет),
- клинические исследования (2–7 лет),

¹Аргинилглициласпарагиновая кислота — трипептид, состоящий из L-аргинина, глицина и L-аспарагиновой кислоты.

- регистрация (6–18 месяцев).

Общие затраты: 0,9–2 млрд долл., время разработки — 10–15 лет.

1.4 Стратегии компьютерной разработки лекарств.

Определение. Докинг — моделирование взаимодействия белок-лиганд для оценки конформации и силы связывания.

Определение. Виртуальный скрининг — отбор соединений из баз данных (напр., PubChem, Zinc, DrugBank) с последующим докингом.

Правило пяти Липински — препарат, принимаемый перорально, не должен нарушать более одного из следующих критериев:

- не более 5 доноров водородных связей,
- не более 10 атомов азота и кислорода,
- молекулярная масса менее 500 дальтон,
- коэффициент распределения между октанолом и водой не превышает 5.

Определение. Мишень — это биополимер (обычно белок), на функционирование которого влияет лекарство. В подавляющем большинстве случаев влияние состоит в блокировании действия мишени путём связывания молекулы мишени с молекулой лекарства.

Например, антибиотики блокируют жизненно важные белки болезнетворных бактерий, а аспирин блокирует один из ферментов человека, необходимых для развития воспаления.

Основные этапы компьютерной разработки лекарств:

- анализ исходных данных — мишени или ее гомологов,
- экспериментальные методы:
 - наработка белка, расшифровка его структуры,
 - химический синтез,
 - комбинаторная химия;
- structure-based drug design:
 - анализ 3D-структуры мишени (гомолога или модели),
 - методы: молекулярный докинг, de novo design;
- ligand-based drug design — анализ известных лигандов (фармакофор, QSAR²).

Молекулярный докинг — это вычислительный метод моделирования взаимодействия лиганда с биологической мишенью (например, белком) для предсказания оптимального связывания и оценки его силы, что используется в виртуальном скрининге лекарственных соединений.

De novo design — подход к созданию новых молекул «с нуля» на основе структуры мишени и желаемых свойств, позволяющий генерировать уникальные соединения с заданной активностью.

²Quantitative Structure-Activity Relationship: прогнозирование свойств соединений на основе их структуры (математические модели, машинное обучение).