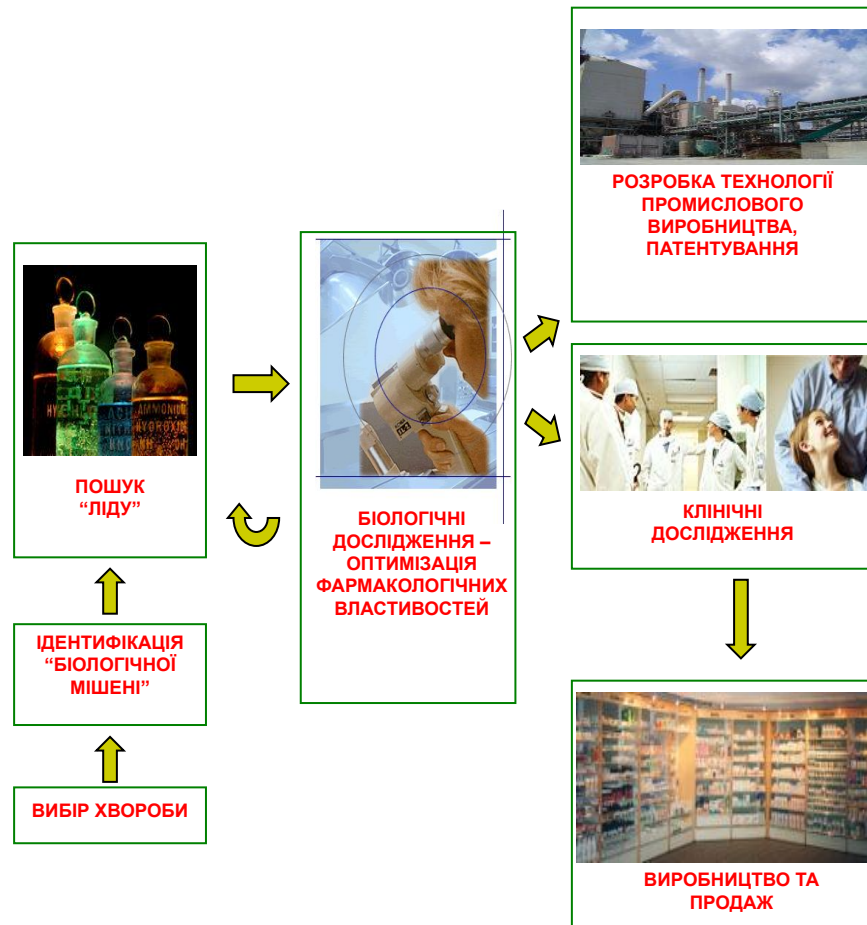

ПОШУК МІШЕНЕЙ ТА “ЛІДУ” - СТРАТЕГІЇ

So ist denn in der Strategie alles sehr einfach, aber darum nicht auch alles sehr leicht.

Clausewitz von, C. *Vom Kriege, Drittes Buch, 1. Kapitel Strategie*, 18-1973 ed. Ferdinand Dümmlers Verlag: Bonn, 1832.

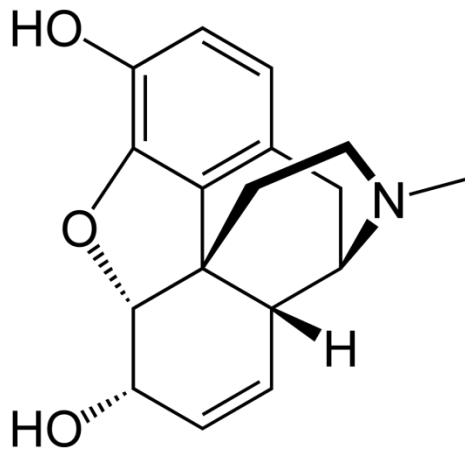
ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

сучасна загальна схема

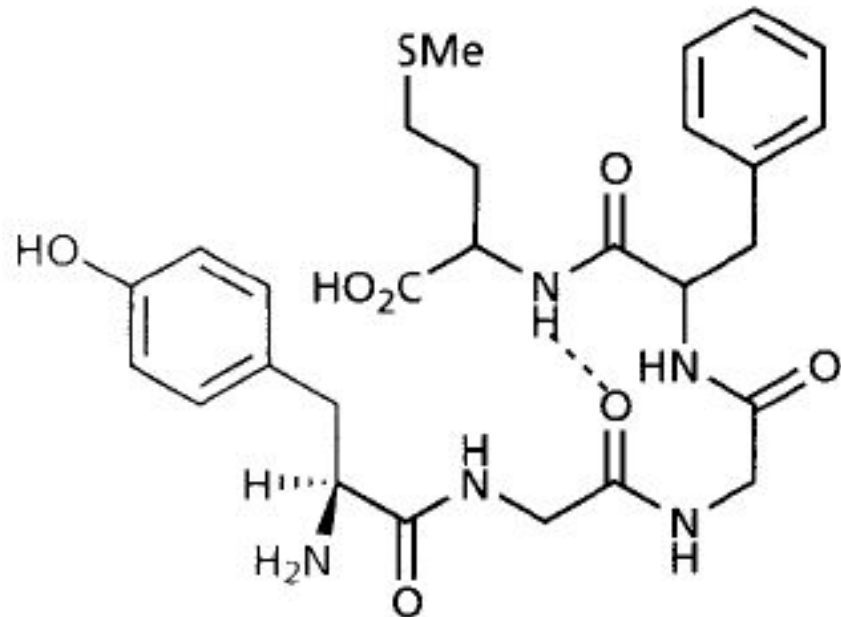


ВІДКРИТТЯ БІОЛОГІЧНИХ МІШЕНЕЙ

приклад з історії



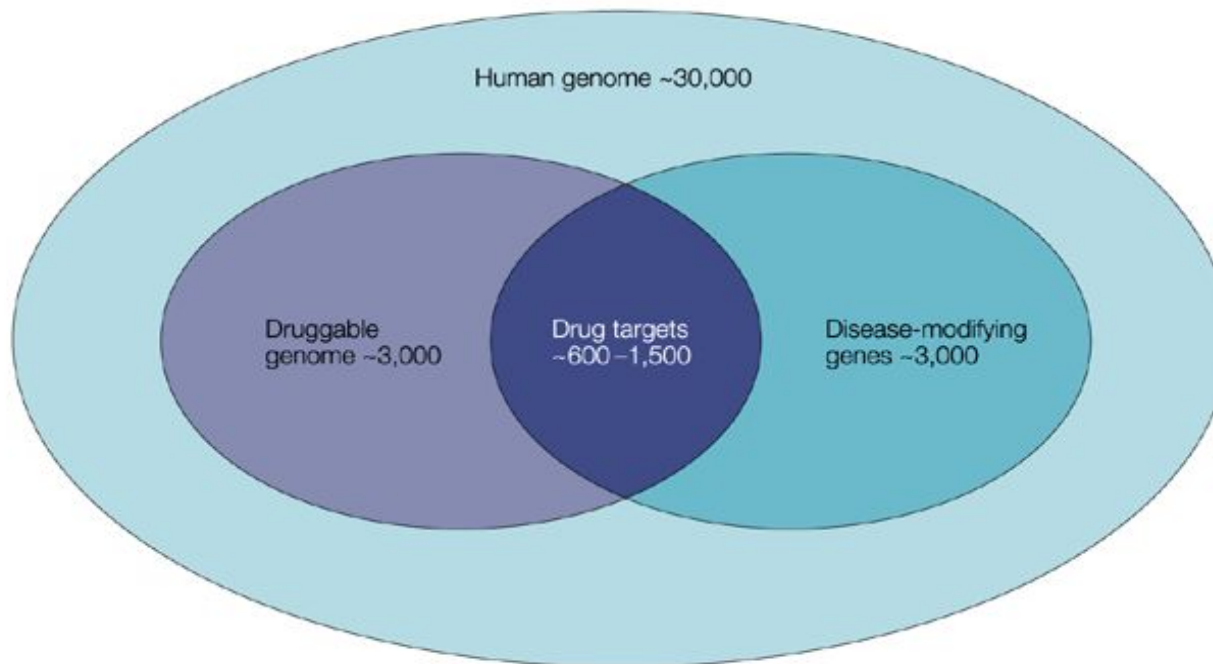
МОРФІН



μ , κ , δ , σ -
РЕЦЕПТОРИ

БІОЛОГІЧНА МІШЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- **DRUGGABLE** (може ефективно зв'язувати лікарський засіб)
- ВПЛИВАЄ НА ПЕВНУ ХВОРОБУ (дія лікарського засобу має певний клінічний ефект)



ІДЕНТИФІКАЦІЯ МІШЕНІ

- МЕТОДИ «ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»

ФЕНОТИП:

- сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку
- будь-яка спостережувана характеристика чи риса організму

- ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

ХІМІЧНА ГЕНЕТИКА/ГЕНОМІКА

- ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

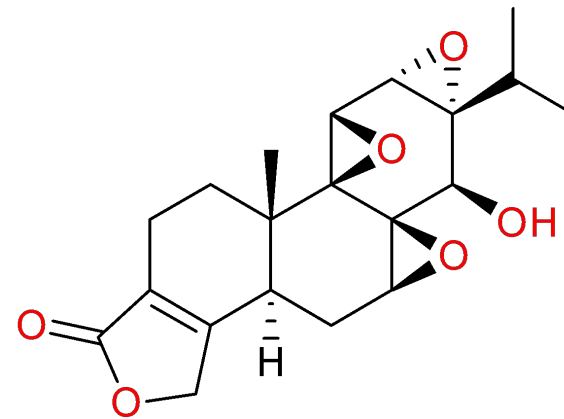
«ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»: ПРИКЛАД



Tripterygium wilfordii

雷公藤 (лей гонг тенг)

«лоза бога грому»



ТРИПТОЛІД

**ВХІДНІ ДАНІ ПРО ФЕНОТИП:
ТРИПТОЛІД ПРИГНІЧУЄ РІСТ ПУХЛИН**

«ВІД ФЕНОТИПУ ДО МІШЕНІ»: ПРИКЛАД

ВПЛИВ НА СИНТЕЗ

**ПОТРІБНІ
ДЕТАЛЬНІ ЗНАННЯ ПРО
БІОХІМІЧНІ ПРОЦЕСИ**

ХРВ

ГЕНЕТИЧНА МОДИФІКАЦІЯ ФЕНОТИПУ

мутації надекспресія генів

нокаут генів

РНК-інтерференція (**RNAi**)

ВСТАНОВЛЕННЯ ФЕНОТИПІВ
З НЕТИПОВОЮ ЧУТЛИВІСТЮ

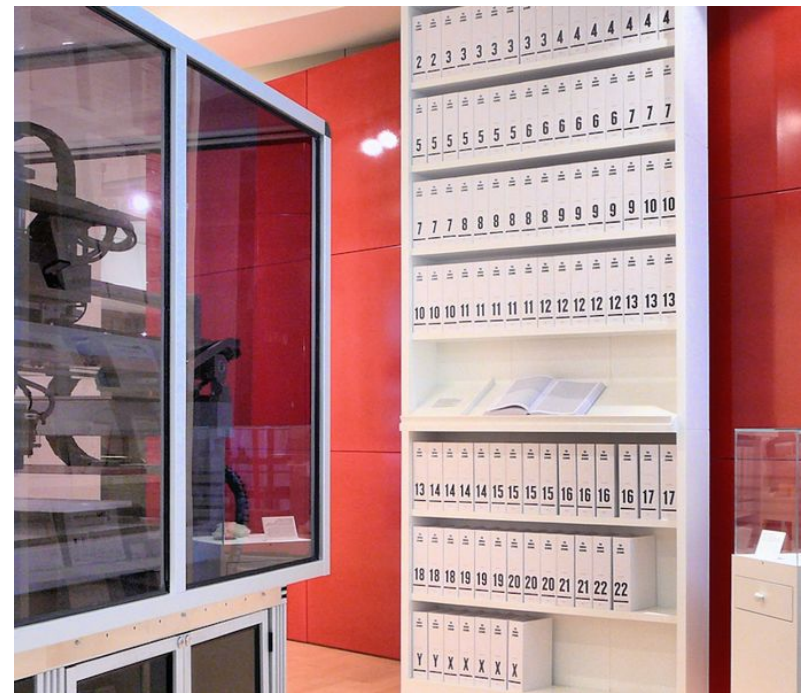
ВИДІЛЕННЯ ГЕНУ, ВІДПОВІДАЛЬНОГО ЗА ЗМІНУ
(А ОТЖЕ, ВСТАНОВЛЕННЯ МІШЕНІ)

ГЕНОМІКА

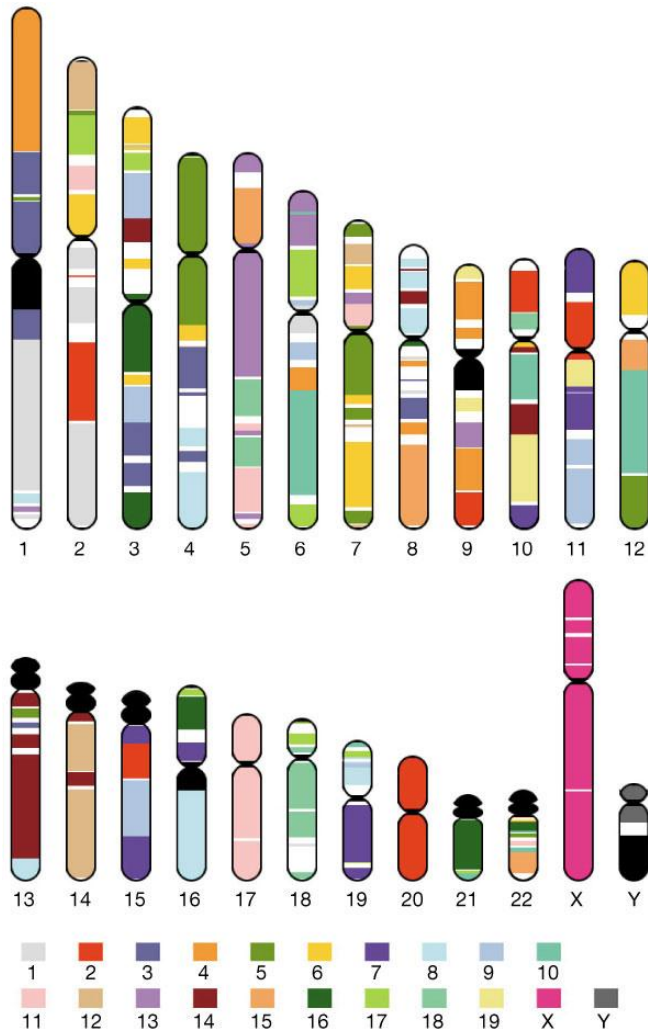
ГЕНОМ – СУКУПНА СПАДКОВА ІНФОРМАЦІЯ ОРГАНІЗМУ,
ВИРАЖЕНА У ДНК (ЧИ РНК)

ГЕНОМІКА – ВИВЧЕННЯ ГЕНОМУ

ГЕНОМНИЙ ПРОЕКТ –
ДОСЛІДЖЕННЯ ПО
ВСТАНОВЛЕННЮ ПОВНОЇ
ПОСЛІДОВНОСТІ ГЕНОМУ
ОРГАНІЗМУ
(ЛЮДИНА – 2003)



ГЕНОМІКА



РОЗШИФРУВАННЯ ЛЮДСЬКОГО ГЕНОМУ
відкрило шлях до нових мішеней - протеїнів

ДЛЯ ДЕЯКИХ З МІШЕНЕЙ ЛІГАНДИ ПОКИ ЩО
НЕВІДОМІ
– ЦЕ ТАК ЗВАНІ ОРФАН-МІШЕНІ

ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА

ПРОТЕОМ (1994) – СУКУПНИЙ НАБІР ПРОТЕЇНІВ,
ЕКСПРЕСОВАНИХ У ПЕВНІЙ КЛІТИНІ (ОРГАНІЗМІ) ЗА ПЕВНИХ
УМОВ

ПРОТЕОМІКА – ВИВЧЕННЯ ПРОТЕОМІВ

ТИПОВІ МЕТОДИ:

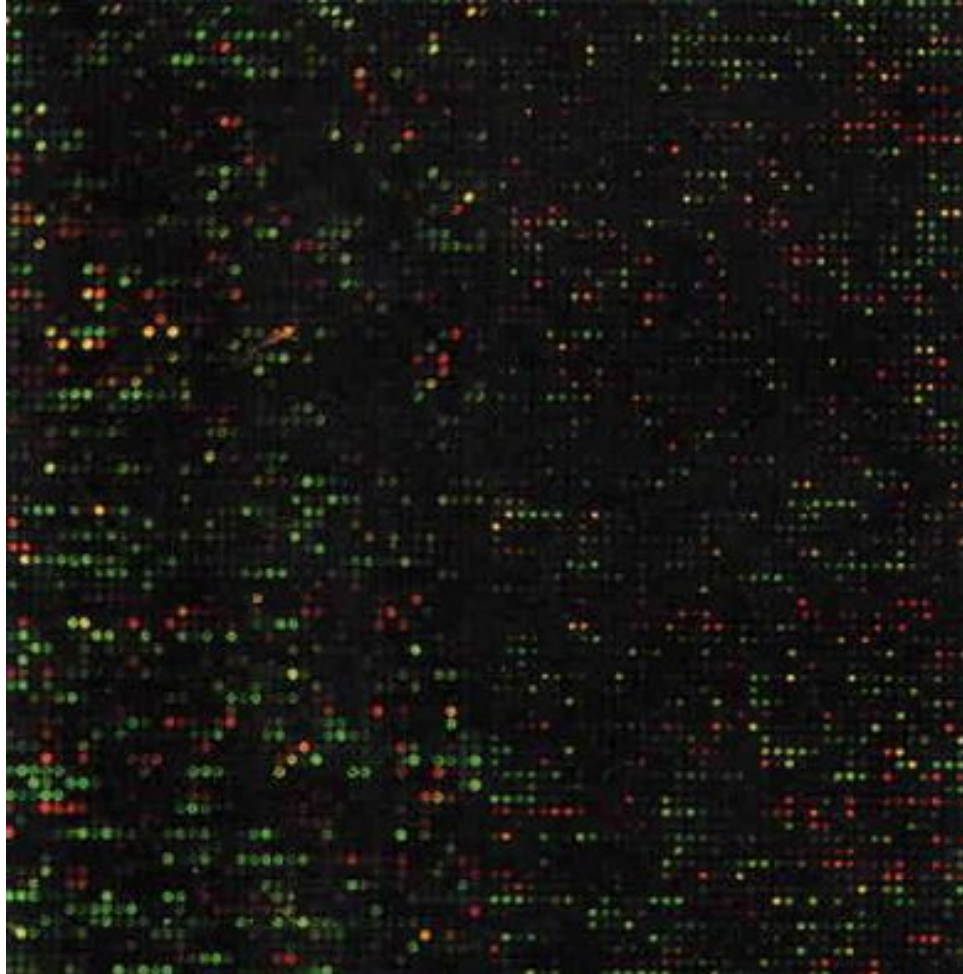
розділення + мас-спектрометрія протеїнів

ХІМІЧНА ПРОТЕОМІКА – ВИВЧЕННЯ ПРОТЕОМІВ ЗА
ДОПОМОГОЮ СКРИНІНГУ ХІМІЧНИХ СПОЛУК

ОСНОВНІ ПІДХОДИ:

- глобальні
(вивчення впливу на весь протеом)
- направлені
(виділення окремих мішеней чи їх сукупностей)

ΠΡΟΤΕΟΜΙΚΑ



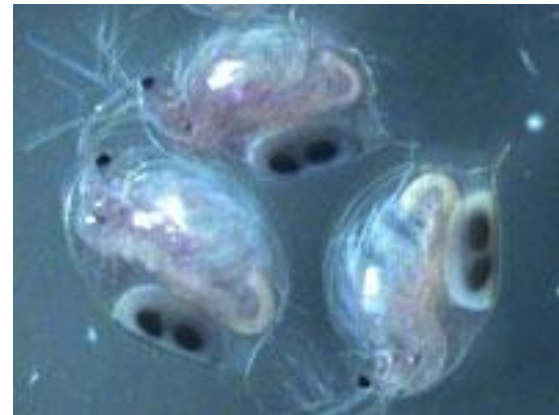
БИОТЕСТ НА ОБРАНУ МІШЕНЬ

визначення ефекту, що спричиняє хімічна сполука, на функціонування біологічної мішені (порівняння з аналогічним ефектом стандарту)



in vitro

(напр., ***Staphylococcus aureus*** до антибіотиків)



in vivo

(напр., токсичність на дафніях)

“ХІТ” ТА “ЛІД” - ВИЗНАЧЕННЯ

ХІТ:

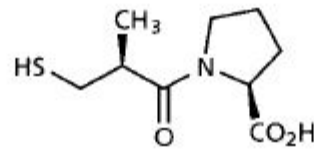
- Хімічна сполука з вираженою селективною біологічною активністю по відношенню до мішені
- Біологічна активність відтворюється у відповідних біотестах
- Сполука має високу чистоту (**>96%**), будова її відома
- Сполука нова (“патентно чиста”)

ЛІД:

- Біологічно активний ***in vivo***
- Не має **hERG**-токсичності (**human Ether-à-go-go-Related Gene** – ген, що кодує протеїн **Kv11.1**, частину калієвого йонного каналу, що регулює серцебиття)
- Аналоги ліду проявляють чітку залежність структура-активність (**SAR, Structure-Activity Relationship**)
- Не містить реакційноздатних функціональних груп

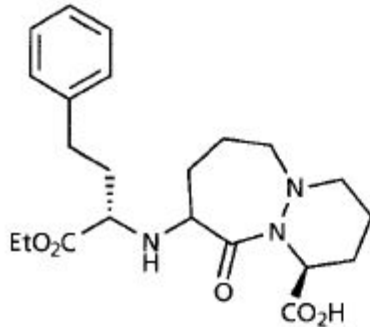
СТРАТЕГІЯ № 1 – АНАЛОГИ ВІДОМИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

“ME TOO” DRUGS

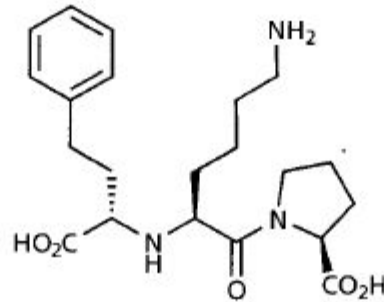


Captopril

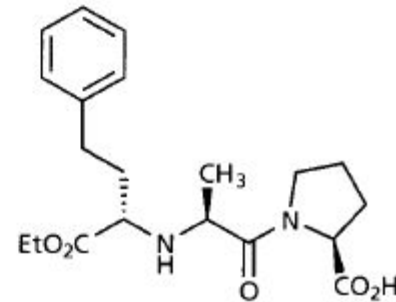
Squibb, 1975
інгібітор АСЕ



Cilazapril
(Hoffmann-LaRoche)



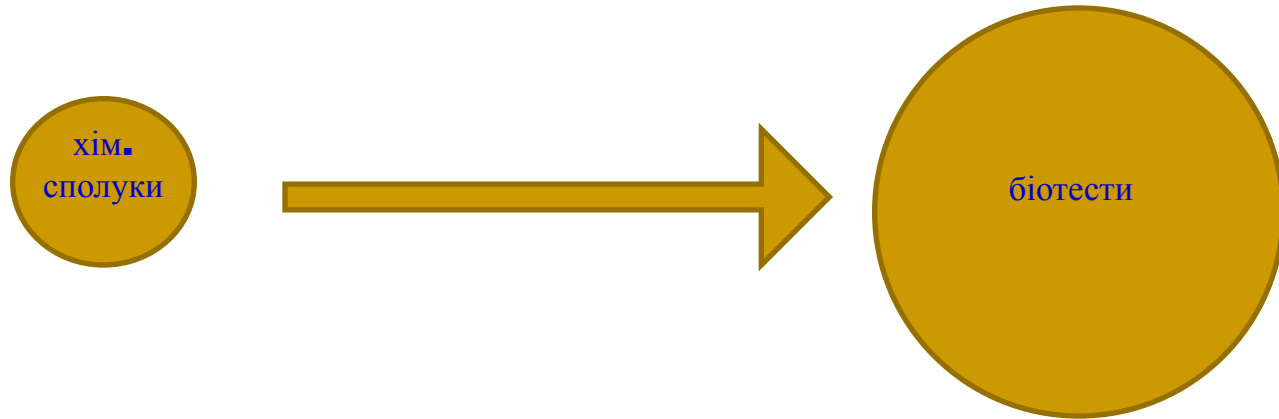
Lisinopril
(Merck)



Enalapril
(Merck)

СТРАТЕГІЯ № 2 – СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ

ЕКСТЕНСИВНИЙ (**EXTENSIVE**) СКРИНІНГ

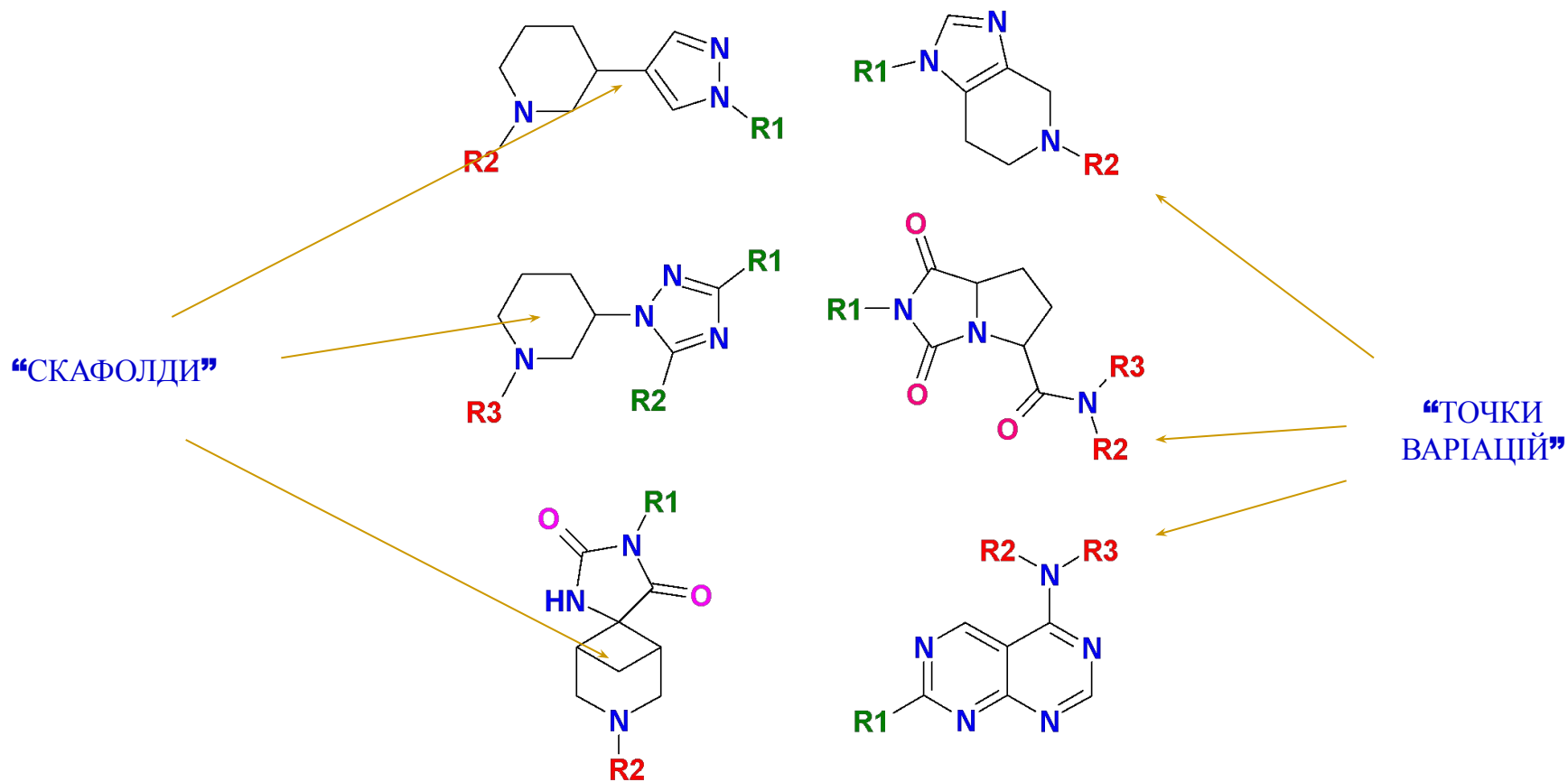


“ВИПАДКОВИЙ” (**RANDOME**) СКРИНІНГ



СТРАТЕГІЯ № 2 – СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ

СКРИНІНГ “БІБЛЮТЕК” ХІМІЧНИХ СПОЛУК



СТРАТЕГІЯ № 2 – СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ

“ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ СКРИНІНГ”

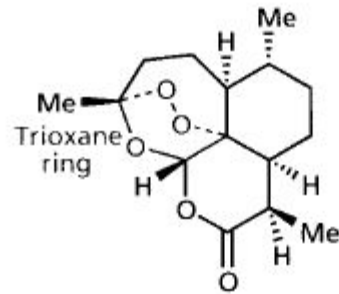
HIGH-THROUPUT SCREENING, HTS:

скринінг великої кількості сполук в короткий
проміжок часу

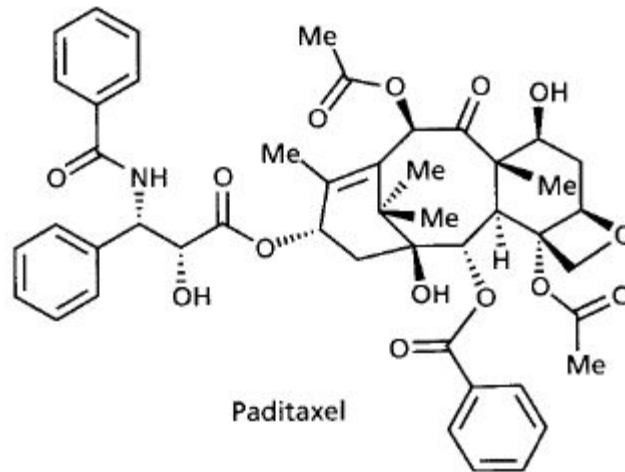


СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

РОСЛИННИЙ СВІТ



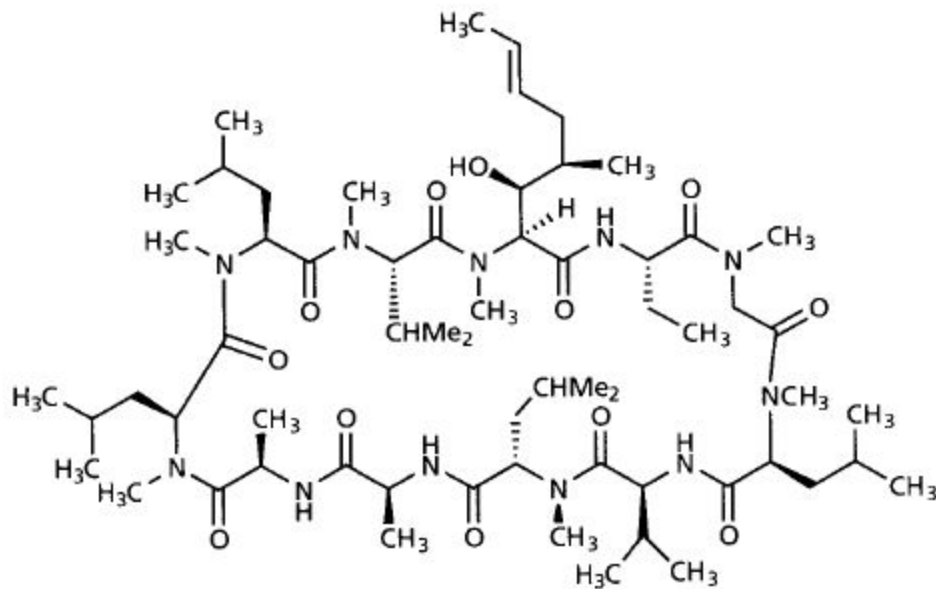
Artemisinin



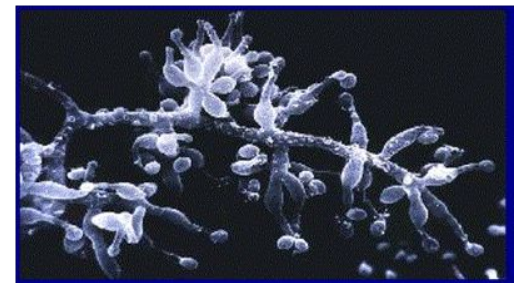
Paclitaxel

СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

СВІТ МІКРОБІВ



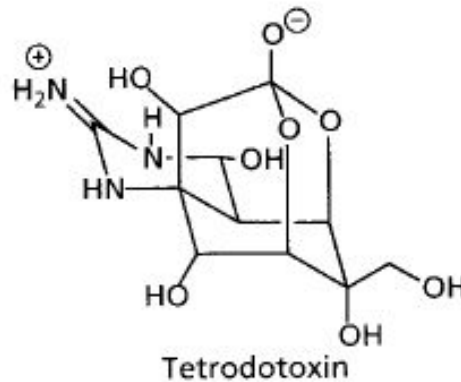
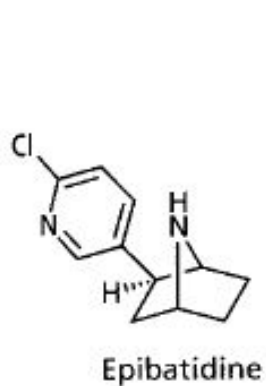
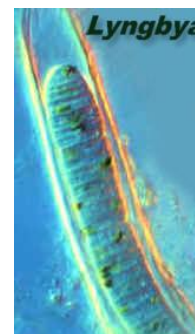
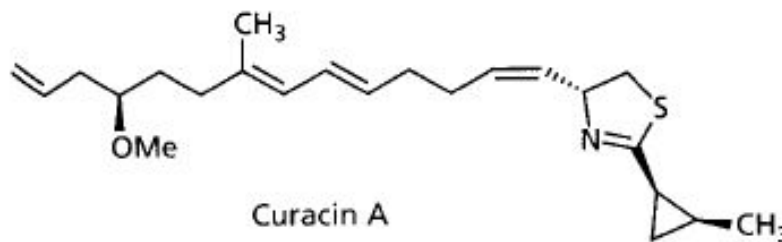
циклоспорін – метаболіт
грибків,
імунодепресант



Tolypocladium inflatum

СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

МОРСЬКІ ОРГАНІЗМИ

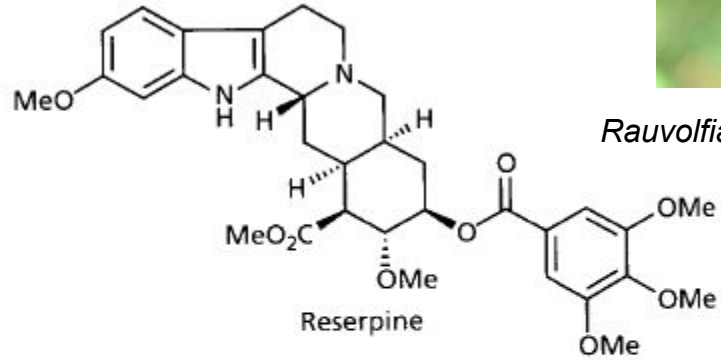
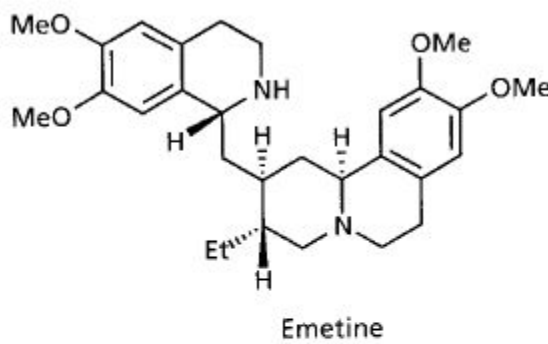


СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

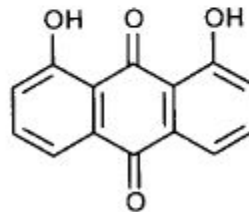
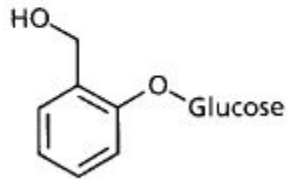
МЕДИЧНИЙ ФОЛЬКЛОР



*Carapichea
ipescacuana*

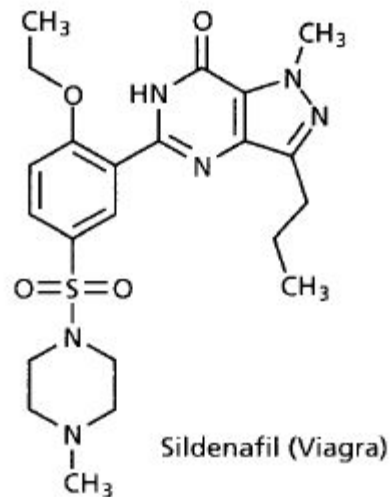
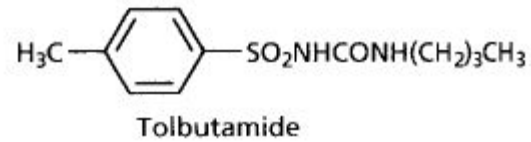


Rauwolfia serpentina



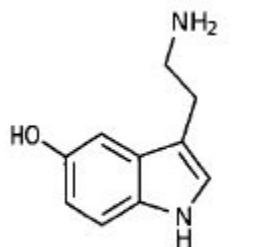
СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

ІСНУЮЧІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ – ПОБІЧНІ
ЕФЕКТИ

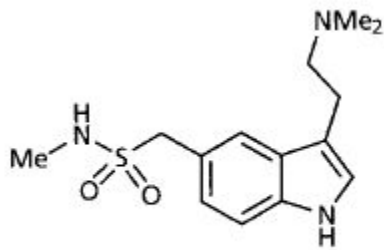


СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

ПРИРОДНИЙ ЛІГАНД ЧИ МОДУЛЯТОР
БІОЛОГІЧНОЇ МІШЕНІ



5-Hydroxytryptamine



Sumatriptan (5-HT₁ agonist)

СТРАТЕГІЯ № 3 – ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ

