

Чому ChemDiv скоротив закупки органічних речовин?

Розвиток органічної хімії в Україні в пострадянський період був нероздільно пов'язаний із комбінаторною хімією, напрацюванням комбінаторних бібліотек низькомолекулярних органічних сполук для потреб фармацевтичної промисловості. У той час, як західні колеги сушили собі голови над регіоселективним синтезом, захоплювалися роботами Катрицького, українські органіки тиражували однотипні ряди структурно подібних сполук, використовуючи методики, розроблені в 60-70-х роках минулого століття. Це дало змогу українцям не лише матеріально забезпечити свої сім'ї, але й виконало патріотичну місію — сприяло підготовці нових кадрів, збереженню наукових шкіл від повного руйнування за відсутності на той час належного державного фінансування галузей органічної та біоорганічної хімії в Україні. Варто лише переглянути автореферати кандидатських і докторських дисертацій, що захищалися з органічної хімії протягом останніх десяти років, щоб пересвідчитись у правдивості цих слів.

Як фахівець з комбінаторної хімії спробую відповісти на питання, які дуже хвилюють моїх колег — органіків і біоорганіків. Чому протягом останнього року такі компанії, як ChemDiv, InterBioScreen, Life Chemicals, Asinex та інші, різко скоротили закупки комбінаторних бібліотек органічних сполук? Чи будуть поновлені такі закупки в найближчому майбутньому? Якщо продовжувати роботу в цьому сегменті ринку, то над чим працювати, що синтезувати? Які перспективи ринку низькомолекулярних органічних сполук, в якому з 90-х років ХХ ст. були задіяні всі хіміки СНД — від фізхіміків до органіків?

Відповідь на всі ці питання тісно пов'язана з історією, тенденціями розвитку так званого Drug Design (конструювання ліків), що базується на медичній хімії, молекулярній біології та біоінформатиці. Протягом останніх декількох років у цій галузі завдяки бурхливому розвитку комп'ютерних методів відбулися величезні структурні зміни. Традиційний Drug Design трансформувався в так званий Rational Drug Design (раціональний дизайн ліків).

Молекулярними мішенями для пошуку нових ліків можуть бути чотири основні класи біологічних макромолекул — ліпіди, вуглеводні, нуклеїнові кислоти та білки. Ці біополімери беруть участь у великій кількості каскадних взаємодій, що відбуваються в організмі. Іноді з незрозумілих у більшості випадків причин у деяких біохімічних чи сигнальних каскадах відбувається збій, і в організмі починають розвиватися патологічні процеси. Як заблокувати негативний процес або як селективно заблокувати каскад патогенної бактерії в організмі людини? В технології Drug Design розробляється «лікувальна» молекула, яка специфічно інгібує (деактивує) ключову біологічну молекулу, що бере участь у небажаному каскаді взаємодій. Здебільшого молекулярними мішенями для пошуку попередників ліків є білки. Мішені-білки ідентифікуються, наробляються в достатніх кількостях генно-інженерними методами і використовуються в роботах-автоматах для високопродуктивного пошуку (High-Throughput Screening (HTS)) так званих Hit compounds — хімічних структур, які є стартовою точкою для дизайну нових ліків.

На першому етапі історичного розвитку Drug Design фармацевтичні фірми проводили скринінг сотень тисяч синтетичних органічних речовин, сподіваючись, що з величезної множини (бібліотеки) максимально структурно різноманітних речовин можна знайти ту єдину хімічну структуру, яка дасть змогу отримати прибутки. Це була золота ера комбінаторної хімії, ринок вимагав усе нових і нових речовин, розроблялися автомати для тиражування амідів і гідразидів, а особливо цінувалися так звані сполуки hand made, що тисячами продукувалися хіміками СНД.

Фірми витрачали величезні кошти на HTS-пошук, проте з часом стало зрозуміло, що ефективність такого підходу досить низька. Навіть якщо роботи і знаходили ефективні інгібітори білків-ферментів, то ці інгібітори діяли лише *in vitro* (у пробірці), погано розчинялися у водних розчинах, мали низьку специфічність зв'язування з потрібним білком, були токсичними тощо. На допомогу стали залучати комп'ютерні методи, які базувалися переважно на залежності біологічних властивостей від хімічної структури сполук. Було розроблено так звані правила-рекомен-

дації, що обмежували типи хімічних сполук, які можуть використовуватися для пошуку лікувальних молекул. Це, зокрема, відомі всім правила Ліпінського, різноманітні програми-фільтри, які забороняли певні хімічні замісники в хімічних структурах лікувальних молекул або навпаки передбачали потрібні замісники. Основний підхід Drug Design базувався на такій технології: комп'ютерними методами із сотень тисяч сполук формувалася сет у декілька тисяч структур, ймовірність знаходження потрібної біологічної активності з якого була дуже висока. Сет повинен був містити сполуки з максимально різноманітними хімічними структурами, бажано, щоб це були нові сполуки, які раніше не застосовувалися в біологічних дослідженнях. Із цього сету вибирали декілька Hit compounds, які оптимізувалися медичними хіміками для отримання потрібних фармакологічних властивостей. Відповідно до цих рекомендацій хіміки продовжували тиражувати бібліотеки органічних речовин, але вже в менших обсягах.

Нещодавно сформувався так званий Rational Drug Design, який приніс революційні зміни в технології Drug Design. Методи комп'ютерного моделювання дали змогу побудувати віртуальну модель комплексу молекули-мішені з низькомолекулярним інгібітором. Медичному хімікові потрібно лише декілька сотень сполук для первинного пошуку інгібуючої активності. Знаходячи навіть мінімальну активність, хімік будує комплекс цієї сполуки з молекулярною мішенню і може прогнозувати, які замісники потрібно додатково ввести в хімічну структуру, а які навпаки потрібно забрати, щоб збільшити активність Hit compound. Як наслідок, бібліотеки речовин, які фірми та хіміки накопичували роками, знецінились, втратили свою привабливість для ринку, продажі речовин для HPS різко впали.

В технології Rational Drug Design медичний хімік потребує мінімальної кількості сполук для первинного пошуку активної сполуки. Водночас йому потрібні сотні так званих білдинг-блоків (building blocks) — амінів, карбонових кислот, альдегідів — для конструювання біологічно активної молекули, яка найкраще буде інгібувати молекулу-мішень. За останній рік попит на білдинг-блоки різко зріс. Отже, на мій погляд, синтез нових білдинг-блоків і є тим напрямом, де можуть нині працювати хіміки, які раніше продукували комбінаторні бібліотеки. Існує ряд основних вимог до білдинг-блоків: невелика молекулярна вага (до 330 а.о.м.), наявність функціональної групи (краще аміної) та відсутність Вашого білдинг-блока в конкурентів. Ексклюзивність запропонованих блоків потрібно перевіряти з допомогою сайту www.emolecules.com.

Якщо проаналізувати рекламні бази українських фірм, що працюють у галузі Drug Design, то можна стверджувати, що лише дві з них — «Енамін-Укроргсинтез» та «ОТАВА» — відчували тенденцію зростання попиту на білдинг-блоки і зуміли швидко запропонувати покупцям їх великий асортимент. Решта вітчизняних фірм, очевидно, ще тільки адаптуються до умов нового ринку.

Попит на бібліотеки низькомолекулярних речовин до кінця року, напевно, не зростатиме. ChemDiv, який є найбільшим гравцем на цьому ринку, запропонував 25%-ву знижку на свої речовини, перейшов на онлайніві продажі і, маючи склад у Сан-Дієго, поставляє речовини своїм клієнтам протягом доби (www.chemdiv.emolecules.com). Зрозуміло, що за таких умов українським і російським фірмам важко конкурувати із ChemDiv.

*Заступник головного редактора журналу «Україніса Біоорганіса Акта»,
завідувач відділу комбінаторної хімії ІМБіГ НАН України,
д.х.н., проф. Сергій Ярмолюк*