

УДК 615

# АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ

М.М.Расулов, М.И.Яхкинд, К.Р.Таранцева, В.М.Гукасов

Известна возрастающая потребность медицины в новых лекарственных средствах [1,2]. Это связано с привыканием микробов и их мутацией, а также и организма людей к существующим препаратам и многих других факторов. Следует отметить, что в прошлом веке поиск лекарственных средств в основном производился эмпирически. В настоящее время на смену эмпирическим методам приходят теоретические методы конструирования и поиска лекарственных средств (драг-дизайн). При использовании этих методов для определенного заболевания необходимо знать фармакологическую мишень, на которую будет действовать предлагаемое (создаваемое) лекарство, и предпочтительно иметь модель этой мишени, что позволяет применять методы компьютерного моделирования [3,4]. В качестве мишеней обычно выступают белки или нуклеиновые кислоты, принимающие участие в соответствующих процессах. Также отметим, что для лечения одного заболевания можно легко найти несколько мишеней, находящихся на «разных уровнях биологической организации». При этом обнаружение новой мишени дает возможность создания новых лекарственных средств с высокой специфичностью к этой мишени, принципиально отличающихся по механизму действия от известных [5,6]. И некоторые из этих новых лекарств будут более эффективны, чем те, которые используются в настоящее время в медицинской практике, особенно при возникновении устойчивости к ним.

В соответствии с этим для России является чрезвычайно важной разработка государственной программы поиска новых фармакологических мишеней, логически связанной с программой разработки новых лекарственных средств. В общем виде Государственная программа разработана и нами проведен анализ около 500 источников литературы (в основном зарубежной), имеющих от-

ношение к разным разделам этой программы. Ниже мы ответим на ставящиеся в программе вопросы и эти ответы, на наш взгляд, составят определенную концепцию, которая должна помочь разработчикам лекарственных средств в их благородном деле. Сами вопросы программы приводить в настоящем сообщении представляется нецелесообразным, поскольку программа опубликована.

## 1. Основные потребности современного общества, связанные с развитием раздела

Результаты предлагаемых исследований и разработок будут применяться в фармацевтической промышленности для производства новых лекарственных средств. Результаты исследований и полученные препараты будут использоваться в здравоохранении для удовлетворения потребностей населения в современных, высокоэффективных лекарствах, а также в сельском хозяйстве для удовлетворения потребностей в современных лекарствах. Результаты предлагаемых исследований и разработок будут направлены на разработку технологий и организацию производства на мировом уровне новых лекарственных средств, в том числе оригинальных, не имеющих мировых аналогов.

## 2. Краткий анализ состояния исследований и разработок

**Предметная область.** Поиск научных статей на английском языке был проведен по ключевым словам на сайтах ведущих зарубежных издательств: ScienceDirect (Elsevier); Springer; Wiley. Поиск статей на русском языке проведен на реферативном сайте: Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU (РФ). Поиск проведен для статей, опубликованных в 2010-2013 гг. В предметную

область поиска не были включены статьи, касающиеся только драг-дизайна (конструирования лекарственных средств для известных мишеней), а также подбора мишеней из числа известных для различных лекарственных средств.

**Результаты.** Для анализа обнаруженной информации статьи были систематизированы и классифицированы, как указано ниже. Мишени были разделены на две основные группы:

- мишени в организмах возбудителей заболеваний: бактерии и микобактерии; грибки и дрожжи; вирусы; простейшие; паразиты (в основном черви);
- мишени в клетках органов человека/животных для заболеваний, не имеющих возбудителей: раковые клетки; нервная система (включая нейродегенеративные заболевания, психические расстройства, эпилепсию, боль); сердце; сосуды и кровь; кишечник; печень; поджелудочная железа; почки; глаза; легкие и дыхательные пути; простата; щитовидная железа; кости; соединительные ткани.

Отдельно были выделены мишени, которые относятся к процессам общего для организма человека/животных характера и/или которые нельзя приписать клеткам одного органа: иммуномодуляция; воспаление; многофункциональные мишени. Также отдельно выделены обзоры и работы общего характера. В рамках этих подгрупп работы были разделены следующим образом:

- общие обзоры (для данной подгруппы); от мишени к лекарственному средству: системный анализ; анализ определенных процессов; изучение отдельных белков или НК;
- от лекарственного средства к мишени;
- построение моделей мишеней;
- построение моделей мишеней;
- поиск нового участка для связывания в известной мишени.

**Динамика публикаций.** Из числа включенных в список статей было опубликовано: 2010 г. – 103; 2011 г. – 114; 2012 г. – 129; 2013 г. – 118; (всего 464)

Учитывая, что в 2013 г. прошло только 8 месяцев, можно сделать вывод, что число публикаций по годам постепенно возрастает, и эта тема пользуется популярностью у мирового научного сообщества. Число обнаруженных работ российских авторов – всего 6, что свидетельствует, прежде всего, о крайне ограниченных возможностях наших ученых в результате проводимой в нашей стране политики постепенного сокращения государственной поддержки науки и образования.

### 3. Результаты патентного анализа

**Предметная область.** Поиск иностранных патентных документов был проведен по ключевым словам на сайтах:

- United States Patent and Trademark Office (USPTO), Бюро по патентам и торговым маркам США);

- European Patent Office (ЕРО, Европейское патентное бюро).

Он был ограничен заявками США, международными и европейским, поскольку в настоящее время после подачи заявки на заметное изобретение в своей стране обычно подают заявки в эти патентные бюро. При подаче одной заявки в нескольких местах учитывалась только одна из них. В результате этого из списка были исключены все европейские заявки.

Поиск российских заявок и патентов был проведен на сайте Федерального института промышленной собственности (ФИПС, РФ).

Он был ограничен патентами российских патентообладателей. Поиск проведен для патентных документов, опубликованных в 2010-2013 гг.

Ограничения предметной области – те же, что при поиске статей.

**Результаты.** Анализ патентных документов был проведен совместно со статьями, как указано выше.

**Динамика публикаций.** Из числа включенных в список патентов было опубликовано: 2010 г. – 3; 2011 г. – 5; 2012 г. – 10; 2013 г. – 5; (всего 23).

Относительно небольшое количество обнаруженных патентных документов, скорее всего, связано с тем, что патентная защита фармакологических мишеней как таковых не имеет практического значения, выгоду можно получить только от патентования лекарственных средств, действующих на эти мишени. При этом обычно в патентном документе, касающемся мишени, присутствуют и лекарственные средства [7]. Число патентных документов за 2013 г., учитывая, что прошло только 8 месяцев, должно быть сопоставимо с 2012 г. Отсюда можно сделать вывод о некоторой тенденции к возрастанию их числа. Патенты российских патентообладателей при поиске не обнаружены.

### 4. Анализ основных направлений развития раздела (подраздела)

**Важнейшие тренды и системные вызовы.** *Что можно назвать «новыми мишенями».* «Новые мишени» – т.е. белки / нуклеиновые кислоты, которые либо ранее не были описаны в литературе, либо были описаны, но не в качестве мишеней для воздействия лекарств, т.е. для лечения какого-либо заболевания.

Основным преимуществом новой мишени должно быть ее отличие от других мишеней – как мишеней для данного заболевания, так и для других мишеней, имеющих в организме человека. Другим преимуществом новой мишени может быть более высокая активность – тогда воздействие на эту мишень минимальных концентраций подходящих лигандов (лекарств) даст значительно больший отклик, чем воздействие таких же концентраций лигандов на другие мишени.

Это даст возможность создать лекарства, обладающие:

- высокой специфичностью (селективностью) именно к этой мишени, т.е. с минимумом побочных действий;

- принципиально иным механизмом действия в отношении данного заболевания по сравнению с лекарствами, действующими на известные мишени;
- более высокой эффективностью по сравнению с лекарствами, действующими на известные мишени, особенно при возникновении устойчивости к ним.

Кроме того, эти лекарства можно будет использовать совместно с действующими на известные мишени [8,9].

Разумеется, нельзя гарантировать, что каждая отдельная новая мишень будет иметь преимущества перед уже известными. Однако при достаточно обширном поиске новых мишеней должны быть найдены обладающие преимуществами.

Точно также нельзя гарантировать, что каждое отдельное новое соединение, действующее на новую мишень, окажется достаточно эффективным, даже при применении методов компьютерного моделирования. Однако при достаточно обширном скрининге такие соединения должны быть найдены.

### **Классификация методов поиска новых мишеней и построения их моделей**

Данная классификация предложена по результатам анализа обнаруженных публикаций, далее приведено ее краткое описание с пояснениями.

**А. Методы поиска новых мишеней.** Мишенями обычно являются белки (ферменты, рецепторы, гормоны, факторы, транспортеры, ионные каналы) или нуклеиновые кислоты (гены, РНК). Возможно два принципиально разных подхода к поиску новых мишеней и далее лекарственных средств.

- От мишени к лекарственному средству (новый, теоретический подход).
- От лекарственного средства к мишени (традиционный, эмпирический подход).

При поиске мишеней для новых или известных лекарств такая мишень может оказаться новой, или при этом обнаруживают новый участок связывания на известной мишени [10].

**В. Построение моделей мишеней.** Его можно разделить на две группы.

- Построение моделей мишеней, в том числе моделей комплексов мишень-лиганд (если такие модели еще не были построены).
- Поиск нового участка для связывания в известной мишени (если ее модель уже имеется).

При этом используют методы рентгеноструктурного анализа (РСА), ядерного магнитного резонанса (ЯМР), компьютерное моделирование по аналогии с известными моделями, при поиске нового участка для связывания – также флуоресцентную спектроскопию.

Основные тренды, обнаруженные при анализе публикаций:

- при поиске новых фармакологических мишеней новый, теоретический подход (от мишени к лекар-

ственному средству) применяется существенно чаще, чем традиционный, эмпирический подход (от лекарственного средства к мишени);

- наибольшее внимание уделяется поиску новых мишеней в организмах бактерий (из-за постоянного появления устойчивых штаммов) и в раковых клетках (из-за нерешенности этой проблемы);
- построение моделей мишеней методами РСА и ЯМР возможно не всегда, поэтому достаточно широко применяется компьютерное моделирование мишеней.

Системные вызовы:

- необходимость ликвидировать отставание РФ в области фармацевтики;
- необходимость обеспечения РФ новыми высокоэффективными лекарственными средствами для решения проблемы лекарственной безопасности страны;
- потребность создания новых оригинальных лекарственных средств, которые будут конкурентоспособны на мировом рынке.

### **5. Важнейшие (перспективные) научно-технологические направления развития:**

- поиск новых фармакологических мишеней в бактериях с применением методов системного анализа и построением моделей мишеней и организация производства новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на эти мишени;
- поиск новых фармакологических мишеней в раковых клетках с применением методов системного анализа и построением моделей мишеней и организация производства новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на эти мишени.

### **6. Возможности крупных инновационных проектов**

По каждому из указанных в предыдущем пункте важнейшим научно-технологическим направлениям развития можно организовать один или несколько крупных инвестиционных проектов – по группам болезней / мишеней / лекарственных средств.

### **7. Оценки и краткое описание возможных рынков продуктов (технологий) и их объемов**

Новые фармакологические мишени как таковые не могут быть продуктами. Продуктами могут быть новые лекарственные средства, действующие на эти мишени [11]. Оценить объем рынка этих продуктов достаточно

сложно. На основании общей емкости фармрынка РФ в 2012 г. 29,7 млрд. долларов США (921 млрд. руб.), объем продаж новых лекарственных средств можно оценить приблизительно в 10 %, т.е. \$ 3 млрд. (100 млрд. руб.) в год [12].

С новыми оригинальными высокоэффективными препаратами возможен выход на мировые рынки, в том числе рынки развитых стран, Китая, Индии и других быстро развивающихся стран. Точные масштабы экспорта при этом оценить невозможно, по мировому опыту, в зависимости от потребности в препарате и его эффективности она может составлять для каждого препарата до 100 млн. долларов США (3,3 млрд. рублей) в год и даже более.

## 8. Приоритетные направления развития раздела (подраздела) тематической области 2013-2025 гг.

**Направление развития 1:** Поиск новых фармакологических мишеней в бактериях и организация производства новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на эти мишени [7].

**Показатели (ожидаемые).** Организация производства новых антибактериальных препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

Новые высокоэффективные антибактериальные препараты должны полностью удовлетворить потребности РФ в таких препаратах.

**Ресурсы.** Научные ресурсы – в указанных ниже российских центрах компетенции.

**Стратегии развития.** В развитых странах постоянно объявляются конкурсы на получение грантов для поиска новых мишеней для конкретных заболеваний или групп заболеваний. Примеры таких грантов только 2013 г [13]. США (конкурсы Национального института здравоохранения – НИИ):

- Разработка и валидация лекарственных мишеней для патогенов, устойчивых к антимикробным препаратам.
- Идентификация мишеней – некодирующих РНК для раннего обнаружения рака.
- Фармакологическая валидация на ранней стадии новых мишеней и соответствующих предварительных терапевтических лидеров для заболеваний, представляющих интерес для Национального института диабета и заболеваний органов пищеварения и почек.
- Новые исследования болезни Альцгеймера по предупреждению и новым лекарственным мишеням.
- Великобритания (конкурсы профильных организаций).
- Идентификация событий, вызывающих медуллобластому, и ее терапевтических мишеней, используя межвидовую геномику.

- Поиск лекарственных мишеней для болезни Паркинсона.

Для реализации предлагаемых направлений развития в РФ соответствующие программы необходимо разработать, что можно сделать, например, в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Фарма-2020).

## Направление развития 2 (общее для периодов 2013-2025 гг. и 2026-2035 гг.)

Поиск новых фармакологических мишеней в раковых клетках и организация производства новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на эти мишени [13].

**Ожидаемые качественные и количественные показатели, характеризующие развитие направления (важнейшие сегменты рынка и продуктовые группы).** Организация производства новых противоопухолевых препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год. Новые высокоэффективные противоопухолевые препараты должны полностью удовлетворить потребности РФ в таких препаратах.

**Ресурсы.** Научные ресурсы – в указанных ниже российских центрах компетенции.

**Стратегии развития.** Программы необходимо разработать.

**Существующие центры компетенции** – В РФ – не более 10.

## 9. Приоритетные направления научных исследований в разделе (подразделе)

### Направление исследования 1

**Наименование направления исследования (общее для периодов 2013-2025 гг. и 2026-2035 гг.)** - Поиск новых фармакологических мишеней в бактериях и разработка технологий получения новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на эти мишени.

### Направление развития 1

**Вид исследований.** Выбирается вид НИР (фундаментальная, прикладная) – Прикладная

**Планируемый научный результат на 2013-2025 гг.** Обнаруженные новые фармакологические мишени в бактериях, синтезированные вещества, действующие на эти мишени.

**Ожидаемое время появления** – 2018 г.

**Планируемый научный результат на 2026-2035 гг.** - Технологии получения новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на новые мишени.

**Ожидаемое время появления** – 2028 г.

## 10. Экспертная оценка конкурентных преимуществ результата

Основная цель проводимых исследований – разработка технологий производства в РФ новых антибактериаль-

ных препаратов, действующих на все штаммы бактерий, включая устойчивые. Получаемые по этим технологиям оригинальные препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

**Экспертная оценка возможностей реализации.** Ориентировочная оценка рынка новых антибактериальных препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

#### **Направление исследования 2**

**Наименование направления исследования (общее для периодов 2013-2025 гг. и 2026-2035 гг.).** – Поиск новых фармакологических мишеней в раковых клетках и разработка технологий получения новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на эти мишени [13].

**Направления развития 2** – Прикладные исследования.

**Планируемый научный результат на 2013-2025 гг.** – Обнаруженные новые фармакологические мишени в раковых клетках, синтезированные вещества, действующие на эти мишени.

**Экспертная оценка времени получения результата** – 2022 г.

**Планируемый научный результат на 2026-2035 гг.** – Технологии получения новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на новые мишени.

**Ожидаемое время появления** – 2030 г.

**Конкурентные преимущества результата.** Основная цель проводимых исследований – разработка технологий производства в РФ новых противоопухолевых препаратов в отношении онкологических заболеваний, для которых пока нет эффективных лекарств. Получаемые по этим технологиям оригинальные препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

### **11. Экспертная оценка возможностей реализации**

Ориентировочная оценка рынка новых противоопухолевых препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год [13].

### **12. Технологические возможности, ожидаемые в результате развития раздела (подраздела)**

**Технология 1.** Технологии получения новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на новые фармакологические мишени

#### **Направление исследований 1**

**Показатели 2013-2025 гг.** Обнаруженные новые фармакологические мишени в бактериях, синтезированные вещества, действующие на эти мишени.

**Ожидаемое время появления** – 2018 г.

**Характеристики 2026-2035 гг.** – Технологии получения новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, действующих на новые мишени.

**Оценка конкурентных преимуществ технологии.** Основная цель проводимых исследований – разработка технологий производства в РФ новых антибактериальных препаратов, действующих на все штаммы бактерий, включая устойчивые. Получаемые по этим технологиям оригинальные препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

**Оценка возможностей реализации технологии [рыночный потенциал]**

Ориентировочная оценка рынка новых антибактериальных препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

**Технология 2** – Технологии получения новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на новые фармакологические мишени

#### **Направление исследований 2**

**Показатели 2013-2025 гг.** Обнаруженные новые фармакологические мишени в раковых клетках, синтезированные вещества, действующие на эти мишени.

**Ожидаемое время появления** – 2022 г.

**Характеристики 2026-2035 гг.** Технологии получения новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, действующих на новые мишени [13].

**Конкурентные преимущества результата.** Основная цель проводимых исследований – разработка технологий производства в РФ новых противоопухолевых препаратов в отношении онкологических заболеваний, для которых пока нет эффективных лекарств. Получаемые по этим технологиям оригинальные препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

**Возможности реализации на будущих рынках (оценка объема рынка).** Ориентировочная оценка рынка новых противоопухолевых препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

### **13. Вероятный технический облик важнейших инновационных продуктов (перспективных образцов техники, оборудования, систем и т.п.), определяемый результатами реализации технологий в разделе (подразделе)**

**Продукт 1.** Новые высокоэффективные антибактериальные препараты, действующие на новые фармакологические мишени.

**Показатели 2013-2025 гг.** – Синтезированные вещества, действующие на новые фармакологические мишени в бактериях.

**Ожидаемое время появления** – 2018 г.

**Характеристики 2026-2035 гг.** Новые высокоэффективные антибактериальные препараты, действующие на новые мишени [ 7].

**Оценка конкурентных преимуществ продукта.** Цель исследований – разработка технологий производства в РФ новых антибактериальных препаратов, действующих на все штаммы бактерий, включая устойчивые. Получаемые по этим технологиям препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

**Возможности реализации на будущих рынках (оценка объема рынка).** Ориентировочная оценка рынка новых антибактериальных препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

**Продукт 2** – Новые высокоэффективные противоопухолевые препараты, действующие на новые фармакологические мишени [13].

## Технология 2

**Показатели 2013-2025 гг.** Синтезированные вещества, действующие на новые фармакологические мишени в раковых клетках.

**Ожидаемое время появления** – 2018 г.

**Характеристики 2026-2035 гг.** – Новые высокоэффективные противоопухолевые препараты, действующие на новые мишени.

**Оценка конкурентных преимуществ продукта.** Основная цель проводимых исследований – разработка технологий производства в РФ новых противоопухолевых препаратов. Получаемые по этим технологиям оригинальные препараты должны быть конкурентоспособны на отечественном и мировом рынке.

**Возможности реализации на будущих рынках (оценка объема рынка)**

**Приводится экспертная оценка возможностей реализации продукта.** Ориентировочная оценка рынка новых противоопухолевых препаратов – около 200 млн. долларов США (6,6 млрд. руб.) в год.

## 14. Аналитические выводы:

- в настоящее время при поиске новых фармакологических мишеней новый, теоретический подход (от мишени к лекарственному средству) применяется существенно чаще, чем традиционный, эмпирический подход (от лекарственного средства к мишени);
- в настоящее время наибольшее внимание уделяется поиску новых мишеней в организмах бактерий (из-за постоянного появления устойчивых штаммов) и в раковых клетках (из-за нерешенности этой проблемы);
- в настоящее время построение моделей мишеней методами РСА и ЯМР возможно не всегда, поэтому достаточно широко применяется компьютерное моделирование мишеней;
- мировой уровень исследований и разработок для выявления новых фармакологических мишеней является весьма высоким. В настоящее время в РФ еще есть научные центры и предприятия, которые при надлежащем финансировании в состоянии выполнить эти исследования и разработки;
- возможны крупные инвестиционные проекты по двум предлагаемым направлениям развития;
- объемы ожидаемых рынков по двум предлагаемым направлениям развития можно оценить приблизительно в 400 млн. долларов США (13,2 млрд. руб.) в год.

## Список литературы:

1. Gashaw I. et al. // Drug Discov. Today. **2011**, 16, 1037.
2. Lessl M. et al. // Drug Discov. Today. **2011**, 16, 288.
3. Zhang X. et al. // An Omics Perspective on Cancer Research. Springer, **2010**, 235.
4. Geoghegan K. F. et al. // Annu. Rep. Med. Chem. **2010**, 45, 345.
5. De Las Rivas J. et al. // Bioinformatics and Drug Discovery. Springer, **2012**, 279.
6. Andrusiak K. et al. // Bioorg. Med. Chem. **2012**, 20, p.1952.
7. Rogers G. B. et al. // Brit. J. Pharmacol. **2012**, 165, p. 845.
8. Kushwaha H. R. et al. // Bioinformatics of Human Proteomics. Springer, **2013**, 235.
9. Zoraghi R. et al. // Curr. Opin. Microbiol. **2013**, In Press.
10. Srivastava A. et al. // Curr. Opin. Microbiol. **2011**, 14, 532.
11. Marcelo F. et al. // Chem. Eur. J. **2013**, 19, 6641.
12. Mackrill J. J. // Biochem. Pharmacol. **2010**, 79, 1535.
13. Wong M. S. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. **2013**, 40, 307.