

Падабраць ключык

Як ствараюцца сучасныя лекі?

«Новыя лекі», «новы прэпарат» ад той ці іншай хваробы — так кажуць абывацелі. На мове спецыялістаў гаворка вядзецца пра «новую малекулу». Бо ў аснове любога лекавага прэпарату — хімічнае рэчыва малекулярнай структуры, што здольнае ўздзейнічаць на вірус, хваробатворную бактэрыю або пухліну і тым самым спыніць хваробу. Як страла, што трапляе ў цэль. Хоць больш дакладным будзе параўнанне з ключом, які распрацоўшчыкі лекаў падбіраюць пад канкрэтны «замок» — часта неверагодна складаны і з мноствам «сакрэтаў»...

Прэмію Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі ў галіне інфармацыйных тэхналогій прысудзілі ў 2024 годзе за цыкл навуковых прац «Прымяненне штучнага інтэлекту і малекулярнага мадэлявання для распрацоўкі новых лекавых прэпаратаў супраць COVID-19». Аўтары даследавання — супрацоўнікі навуковых структур Аб'яднанага інстытута праблем інфарматыкі НАН Беларусі: доктар фізіка-матэматычных навук, прафесар Аляксандр Тузікаў, доктар хімічных навук прафесар Аляксандр Андрыянаў і малодшы навуковы супрацоўнік лабараторыі матэматычнай кібернетыкі Канстанцін Фурс. Але калі гаворка ідзе пра лекі, пры чым тут штучны інтэлект? І чаму ў сучасных фармакалагічных распрацоўках не абысціся без матэматыкаў?

Пры чым тут «царыца навук»?

Сучаснае эфектыўнае стварэнне лекаў немагчыма без матэматычнага мадэлявання. І першы этап такой работы — скрынінг: даследаванне сотняў тысяч хімічных злучэнняў, здольных падзейнічаць на «мішэнь» — бялок-рэцэптар або фермент. Такіх «ключоў» (малекул з патрэбным наборам уласцівасцяў), як правіла, атрымліваецца «падабраць» пад мудрагелісты «замок» хваробы ад некалькіх да некалькі дзясяткаў. Цяпер задача даследчыкаў — ацаніць уздзеянне гэтых рэчываў на арганізм чалавека: іх таксічнасць, іншыя пабочныя эфекты. Раней гэта рабілася практычна «ўручную», і дарога прэпарату ад ідэі да ложка хворага займала 10–15 гадоў. Шлях ляжаў праз доўгія даследаванні на лабараторных жывёлах і тэсціраванне на добраахвотніках. Пакуль што ад гэтых метадаў цалкам адмовіцца чалавецтва не можа, але, прынамсі, колькасць такіх даследаванняў удалося істотна скараціць. Сучасныя тэхналогіі дазваляюць з дапамогай мадэлявання ўплыву рэчыва на жывы арганізм, з улікам даных аб біяхіміі і фізіялогіі, знайсці малекулы з найлепшым наборам уласцівасцяў — і потым «пабудоваць» патрэбную малекулу, аптымізуючы характарыстыкі «кандыдатаў у лекі».

Тры шляхі да адной мэты

— Займацца тэмай распрацоўкі патэнцыяльных лекаў супраць каранавіруса наш калектыў — Аб'яднанага інстытута праблем інфарматыкі і Інстытута біяарганічнай хіміі — пачаў непасрэдна з пачатку пандэміі, — распавядае Аляксандр Тузікаў. — Трэба сказаць, што над праблемай працавала ў абодвух інстытутах значна больш людзей, чым тыя, хто атрымаў прэмію, — дадае прафесар.

Праца вялася па трох кірунках. Першы быў звязаны з камп'ютарным мадэляваннем па пошуку патэнцыяльных лекаў.

— Гэта пошук у вялікіх базах даных хімічных злучэнняў, якія патэнцыяльна могуць выступаць лекамі і якія можна было б хутка пратэсціраваць. Бо злучэнні павінны валодаць не толькі ўласцівасцямі блакіравання дзейнасці малекулярнай мішэні. Яны не павінны шкодзіць функцыям арганізма чалавека, — тлумачыць спецыяліст. — Мы атрымалі злучэнні, але іх патрабавалася пратэсціраваць біялагічнымі і медыцынскімі

метадамі. Другі кірунак таксама цікавы, мы працягваем займацца ім і цяпер. Тэхналогіі штучнага інтэлекту дазваляюць генерыраваць цалкам новыя злучэнні, якіх, можа быць, не існуе ў прыродзе. У нашай працы ўжыты генератыўныя нейронныя сеткі, якія былі спачатку навучаны, а потым выкарыстаны для пошуку патэнцыяльных лекаў. Але праблема ў тым, што такія цалкам новыя злучэнні, перш чым праверыць, трэба сінтэзаваць — і гэта таксама не хуткая задача. Такім чынам, мы стварылі інструмент, але пакуль у пытаннях тэсціравання гэтых злучэнняў не крочылі далей, скажам так, камп’ютара.

Быў і трэці кірунак працы даследчыкаў — найбольш практычны. У яго межах шэраг груп навукоўцаў атрымалі цікавыя вынікі, якія ўжо рэкамендаваныя некаторымі дзяржавамі для лячэння каранавіруса, распавеў навуковец:

— Гэты падыход заснаваны на том, што ў даследаваннях выкарыстоўваюцца ўжо распрацаваныя лекі супраць іншых захворванняў. Яны правераны, іх уласцівасці дакладна даследаваны, іх вытворчасць наладжана. І некаторыя прадэманстравалі эфектыўнасць супраць каранавіруса.

Тое, што ўжо ёсць

— Мы выкарыстоўвалі віртуальны скрынінг, а менавіта метады малекулярнага мадэлявання. Правялі камп’ютарны скрынінг вялікай базы біялагічна актыўных злучэнняў, якая ўключала вядомыя лекавыя прэпараты, а таксама хімічныя злучэнні, што знаходзяцца на розных стадыях клінічных выпрабаванняў, — распаўядае Аляксандр Андрыянаў. — Бібліятэка, якая была намі даследавана, уключала 28 860 малекул.

У выніку гэтага пошуку былі выяўлены і ідэнтыфікаваны 9 злучэнняў, якія праявілі сябе вельмі перспектыўна ў камп’ютарных эксперыментах. Гэтыя злучэнні былі пратэсціраваны метадам біямедыцынскага аналізу ў лабараторыі ўніверсітэта Фудань у Шанхаі нашымі кітайскімі партнёрамі па сумесным праекце. У выніку тэсціравання выяўлены тры злучэнні, якія праявілі магутную інгібітарную актыўнасць супраць каранавіруса SARS-CoV-2, этыялагічнага агента Covid-19 і шэрагу роднасных каранавірусаў.

Сярод гэтых трох злучэнняў міжнародная каманда навукоўцаў вылучыла злучэнне-лідар — моцную «зброю» супраць усіх вядомых цяпер штамаў каранавіруса SARS-CoV-2.

— Злучэнне ўяўляе сабой супрацьпухлінны лекавы прэпарат з вядомымі фармакакінетычнымі і таксікалагічнымі параметрамі, — адзначыў Аляксандр Міхайлавіч. — Ён называецца «Навітаклакс». Гэта эксперыментальны лекавы прэпарат, які валодае шырокім спектрам нейтралізацыйнага дзеяння супраць вядомых штамаў каранавіруса SARS-CoV-2. Ён з’яўляецца вельмі перспектыўнай базавай структурай для распрацоўкі ў самыя кароткія тэрміны новага пераральнага прэпарату шырокага спектра дзеяння супраць усіх вядомых каранавірусаў.

Стварыць метады

— Асноўная ідэя нашай работы была ў тым, каб стварыць метадалогію пошуку новых інгібітараў супраць розных захворванняў, — падкрэслівае Канстанцін Фурс. — Для гэтага ёсць розныя метады: малекулярны докінг, квантавая хімія, малекулярная дынаміка. Мы не проста выкарыстоўвалі іх паасобку. Мы стварылі суцэльны пратакол і праверылі яго на каранавірусе. І высветлілі: ён працуе эфектыўна. Калі мы можам знайсці інгібітар супраць каранавіруса, то можам знайсці ўправу і на іншыя захворванні. Гэтым цяпер і займаемся.

— Не першы год эфектыўна працуем над пошукам лекаў супраць віруса імунадэфіцыту чалавека, — канкрэтызуе Аляксандр Тузікаў. — У цэлым сфера нашых актыўных інтарэсаў — цяжкія для лячэння інфекцыйныя захворванні, такія як, напрыклад, туберкулёз. У гэтым кірунку рэалізоўваецца вялікі міжнародны праект, ёсць і яшчэ адзін міжнародны праект — беларуска-кітайскі. Акрамя таго, мы займаемся актуальнымі праблемамі, звязанымі з пошукам лекаў ад ракавых захворванняў, а таксама шэрагам іншых хвароб, прэпараты ад якіх вельмі важныя для Беларусі і свету. Перакананы, што ў далейшым для іх лячэння будуць з’яўляцца ўсё больш эфектыўныя лекі.