

БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ. КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

УДК 577.1:615.2

© Коллектив авторов

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВ ПО БИОХИМИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ ДЕЙСТВИЯ

В.И. КУЛИНСКИЙ, Л.С. КОЛЕСНИЧЕНКО

Кафедры биохимии и бионеорганической и биоорганической химии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1
Эл. почта: vita@math.isu.runnet.ru (for Kulinsky V.I.)

Предложена биохимическая классификация лекарств. Выделены 6 классов лекарств, действующих: 1) на сигнал-трансдукторные системы, 2) на другие компоненты плазматических мембран, 3) внутриклеточно, 4) генотерапия, 5) внеклеточно, 6) на инвазивные агенты. Рассмотрены и описаны конкретные биохимические механизмы действия лекарств каждого из классов.

Ключевые слова: лекарства, классификация, биохимические механизмы.

"Фармакология еще не является биохимией, но все больше становится ею"

Э.Сазерленд

В руководствах по фармакологии в основном используют классификации лекарств по сочетанию трех подходов: физиологическим системам, фармакологическому действию и терапевтическому использованию [1-3]. Это действительно удобно для практического применения, но отнюдь не исключает потребности в классификации по биохимическим механизмам действия. Такой подход уже был предложен [3], но он нуждается в расширении и значительной модернизации. Мы предлагаем следующую классификацию (таблица). В качестве примеров в основном использованы известные лекарства, но иногда - и вещества, применяемые в экспериментах.

Таблица. Классификация лекарств по биохимическим механизмам действия

1. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СИГНАЛ-ТРАНСДУКТОРНЫЕ СИСТЕМЫ
 - 1.1. Рецептор-активные,
 - 1.2. Изменяющие функции ионных каналов,
 - 1.3. Действующие на мембранные G-белки,
 - 1.4. Модуляторы ферментов, образующих вторые посредники,

- 1.5. Модуляторы ферментов, метаболизирующих вторые посредники,
- 1.6. Действующие на рецепторы вторых посредников: протеинкиназы (в том числе и тирозинкиназы, кальмодулин и др.),
- 1.7. Модуляторы протеинфосфатаз,
- 1.8. Модуляторы передачи сигналов в ядро.
2. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ
- 2.1. Модуляторы ферментов,
- 2.2. Модуляторы транспортных белков,
- 2.3. Модификаторы структуры мембран.
3. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНО
- 3.1. Модуляторы ферментов,
- 3.2. Модуляторы транспортных систем,
- 3.3. Модуляторы структурных белков (тубулина, актина, интегрина),
- 3.4. Взаимодействующие с НК,
- 3.5. Модуляторы белковых факторов, регулирующих матричные синтезы,
- 3.6. Субстраты,
- 3.7. Неорганические вещества.
4. ГЕНОТЕРАПИЯ
5. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВНЕКЛЕТОЧНО
- 5.1. На молекулы и ионы,
- 5.2. На физико-химические параметры (рН, осмотическое давление, растворимость).
6. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ИНВАЗИВНЫЕ АГЕНТЫ (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, глисты).

Первый класс лекарств, большой и быстро растущий, действует на сигнал-трансдукторные системы (СТС) клетки, - совокупности механизмов, осуществляющих восприятие, преобразование и усиление сигналов межклеточных регуляторов (гормонов в широком смысле) [4-7]. Если отвлечься от индивидуальных особенностей отдельных СТС, то можно построить обобщенную схему структуры СТС (рис.) [8]. Конкретными мишенями лекарств являются 8 групп белков, входящих в различные СТС, при этом в большинстве случаев обнаружены как их активаторы (агонисты), так и ингибиторы (антагонисты). Лучшие всего известны и широко применяются в практической медицине лиганды рецепторов и ионных каналов, например, агонисты глюкокортикостероидных рецепторов дексаметазон и адренорецепторов клонидину антагонисты ангиотензиновых АТ₁-рецепторов лозартан (при гипертонии) и гистаминовых H₂-рецепторов ранитидин (при пептической язве); агонист K⁺-каналов вазодилатор диазоксид, антагонисты Na²⁺-каналов фенитоин (при эпилепсии) и антиаритмик этmozин и Ca²⁺-каналов нимодипин и никардипин (соответственно при ишемии головного мозга и сердца) [1-3, 7]. При воспалении полезны блокаторы рецепторов провоспалительных цитокинов [9,10] и хемокинов, последние - и при ВИЧ [11].

Мембранные рецептор - зависимые G_s-белки активируются фторидом (после образования комплексов AlF₃ и AlF₄⁻) и холерным токсином, а G_{11o}-белки активируются мастопараном и ингибируются коклюшным токсином [4,7,12]. Состатины ингибируют малый G-белок Ras [5]; обнаружен ингибитор другого малого G-белка RhoA, снижающий гипертонию в эксперименте [13]. Органические нитраты (нитроглицерин, нитросорбид) освобождают в организме нитроксид NO^{*}, который активирует растворимую гуанилилциклазу и в результате увеличивает коронарный кровоток [1-3,7]. Обнаружены активаторы аденилилциклазы (форсколин) и ингибиторы фосфолипаз D (диметоксивиридин) и C (производное фосфатидилхолина) [5,12]. В медицине

Гормон Ca^{2+} $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ R

1 Ca^{2+} 2

Гормон Ca^{2+} $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ R

3 4 5

Гормоны I Ca^{2+} $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ R

6 7 8

Быстрый ответ - нервный импульс

Медленные ответы - изменения метаболизма и функций

Поздние ответы - экспрессия, пролиферация, дифференцировка, клеточный шок, злокачественная трансформация

Ядро

являются тирфостины [5], а ПК p70-S6 - иммунодепрессор рапамицин [12,15]. Вещества, прерывающие передачу сигнала по СТС: блокаторы некоторых гормональных рецепторов, ингибиторы входа ионов Ca^{2+} в клетку, состатины, ингибиторы фосфолипаз С и D, тирфостины и ингибиторы ПК С, - уже применяют при злокачественном росте и воспалении [5]. Иммунодепрессор циклоспорин А ингибирует Ca^{2+} -зависимую протеинфосфатазу кальцинейрин, действующую на ядерные факторы NF-AT [5,16], а ингибиторы фосфатазы, ассоциированной с белком апоптоза Fas, могут быть полезны при хроническом воспалении [9]. С другой стороны, ингибиторы протеинфосфатаз типов 1 и 2A (окадаевая кислота и др.), обращающих эффекты ПК С, являются промоторами злокачественного роста [4].

181

ингибируют ПК р38 - активатор митоген-активируемого протеинкиназного (МАРК)-каскада, передающего в ядро сигналы митогенов [18].

Для всех лекарств первого класса (а не только для противораковых и противовоспалительных [5]) целесообразно использовать термин "сигнал-трансдукторная терапия".

Хотя многие компоненты СТС расположены в плазматических мембранах, другие компоненты последних являются мишенью **второго класса лекарств**. В него входят ингибиторы мембранных ферментов и транспортных белков. К первым относятся, например, широко применяемые в медицине ингибиторы Na^+, K^+ -АТФазы - сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин); ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы обкладочных клеток слизистой желудка типа омепразола - высоко эффективные противоязвенные лекарства [1-3, 7] и противовоспалительные средства ингибиторы циклооксигеназ 1) (пироксикам и мн. др.) и 2) (набуметон и мелоксикам) [19] и фосфолипазы A_2 (анти-фламмины) [12] а также ингибиторы синтеза провоспалительных цитокинов [10].

Антидепрессивное действие флуоксетина связано с ингибированием обратного захвата нейронами серотонина [1], а эффекты кокаина - с ингибированием транспорта дофамина [20]. Пробенецид и нормурат ингибируют транспорт гидрофобных анионов и в результате вызывают задержку в организме и в головном мозге пенициллина и увеличивают выведение уратов [1-3]. Некоторые лекарства кроме своего основного эффекта, изменяют свойства мембран, например, антагонист Na^+ -каналов анестетик и антиаритмик лидокаин и блокатор пропранолол [1-3].

Третий класс лекарств действует внутриклеточно. Это хорошо известные ингибиторы ферментов, в том числе - синтеза холестерина (ловастатин и др.) и метаболизма пуринов до урата (аллопуринол) [1-3], и модуляторы транспортных систем митохондрий (ингибитор адениннуклеотидтранслоказы карбоксиатрактилозид) и ретикулума - агонист рианодиновых Ca^{2+} -каналов цАДФ-рибоза [4] и ингибитор освобождения Ca^{2+} миорелаксант дантролен [12]. Разработан ряд новых групп лекарств этого класса. Ингибиторы тубулина (таксол) используют как противораковые средства. Различные индукторы апоптоза (программированной смерти клеток), включая модуляторы структурных белков (блокаторы актина и ингибиторы интегринов), снижают воспаление [9].

Внутриклеточными мишенями лекарств являются не только белки, но и нуклеиновые кислоты. В химиотерапии злокачественных процессов широко применяют алкиляторы нуклеиновых кислот (например, мелфалан) и антибиотики типа доксорубина, блокирующие матричную активность ДНК [1-3]. Намного перспективнее специфичные антисмысловые олигонуклеотиды, которые показаны при злокачественном росте, а также атеросклерозе и рестенозе артерий [5]. Активные вещества могут действовать и на белковые факторы, регулирующие матричные синтезы (например, дифтерийный токсин).

Сохраняют свое значение и такие простые средства, как субстраты катаболических (глюкоза, интралипид) и синтетических (аминокислоты, рибоксин, оротат) реакций и неорганические вещества (Fe, J, Se и др.) [1-3], - сейчас в качестве пищевых добавок применяют до 19 элементов. Третий класс лекарств в будущем, вероятно, разделится на средства ядерного, митохондриального, лизосомального и т.д. действия.

Пять лет назад родилось совершенно новое направление - **генотерапия**. Если широко применяемые геноинженерные (рекомбинантные) лекарства - это белковые продукты генов, образованные в других организмах, то генотерапия - это, используя медицинский термин, "пересадка" нормальных генов, которые должны заменить дефектные, мутировавшие гены. Этот подход все шире используется не только при наследственных нарушениях, но и при злокачественных процессах, СПИД и сердечно-

сосудистых заболеваниях [21]. Конечно, гены должны проникнуть в клетки и затем в ядра, но кардинальная новизна этого подхода требует его выделения в самостоятельный механизм. Лекарства пятого класса действуют на внеклеточные мишени [1-3,7]. Чаще всего это молекулы и ионы межклеточных жидкостей и секретов. В этот класс попадают ферменты (стрептокиназа, применяемая для лизиса тромбов, протеазы, используемые при некротических процессах, фестал, компенсирующий дефицит пищеварительных ферментов); ингибиторы ферментов (ингибитор трипсина и калликреина контрикал, применяемый при панкреатите; ингибитор фибринолиза амбен); сорбенты (холестирамин, сорбирующий холаты и в результате снижающий уровень холестерина; энтеросорбенты; гемодез); комплексоны - ЭДТА, пеницилламин; высоко эффективные при остеопорозе бисфосфонаты, связывающие фосфаты кальция. Другая группа средств, изменяющие физико-химические параметры: рН (NaHCO_3 , NH_4Cl), осмотическое давление (полиглюкин, маннит, солевые слабительные), растворимость (хенофальк при холестериновых желчных камнях).

Лекарства, действующие на инвазивные агенты [1-3,7], целесообразно выделить в самостоятельный, шестой класс. Противовирусные средства ингибируют синтез вирусной ДНК (ганцикловир), обратную транскриптазу (как нуклеозиды типа зидовудина, так и не-нуклеозидный ингибитор невирапин) и протеазу ВИЧ (нелфинавир) [1,2,22]. Противобактериальные лекарства ингибируют все виды матричных синтезов бактерий (большинство антибиотиков), образование ими гликопептидов, необходимых для клеточной стенки (пенициллин), и фолата из *n*-аминобензойной кислоты (сульфаниламиды, ПАБК). Амфотерицин В нарушает структуру и увеличивает проницаемость плазматической мембраны грибов. Очевидно, что лекарства этой группы избирательно действуют на молекулы (обратная транскриптаза и протеаза ВИЧ) и биохимические процессы (синтез фолата и гликопептидов клеточной стенки), характерные для инвазивных агентов, но отсутствующие у человека или, как матричные биосинтезы, значительно у него отличающиеся. Очень важно открытие активных пептидных антибиотиков - β -лефензинов, синтезируемых в коже и слизистых человека [23].

В заключение отметим, что быстрота не только появления новых лекарств, но и открытия новых биохимических механизмов их действия неизбежно приведет к необходимости дополнения и усложнения предлагаемой классификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маиковский М.Д. (1996) Лекарственные средства. -М., 1-2.
2. Харкевич Д.А (1993) Фармакология. - М.
3. Laurence D.R., Bennett J.P.N. (1992) 'Clinical Pharmacology, 7th ed. - Livingston, (русский перевод 6-го изд., 1987: Лоуренс Д.Р., Беннетт П.Н. (1993). Клиническая фармакология. - М.
4. Garrett R.H., Grisham Ch.M. (1995) Molecular Aspects of Cell Biology. - Fort Worth, Philadelphia.
5. Levitzki A. (1994) Eur. J Biochem., 226, 1-13
6. Кулинский В. Колесниченко Л.С. (1997). Биохимия, 62, 1177-1179.
7. Кулинский В.И. (1993-94) Лекционные таблицы по биохимии. 1-4. - Иркутск,

8. Кулинский В.И. (1997) Соросовский образоват. ж., **8**, 14-19.
9. Anderson G.P. (1996) Trends Pharmacol. Sci., **17**, 1438-442.
10. Rothwell N. J. (1997). Br. J. Pharmacol. **121**, 841-847.
11. Deng H.K., Liu R., Ellmeier W., et al. (1996) Nature., **381**, -661-666.
12. Research Biochemical Int. Catalog (1997/1998)
13. Uehata M., Ishizaki T., Satoh H. et al. Nature. (1997). **389** 990-994 (Commentary: Somllo A.P. Ibid., 908-909).
14. Teixeira. M.M., Gristwood R.W., Cooper W., Helleuell P.G. (1997) Trends Pharmacol. Sci. **18** (5) 164-171.
15. Pullen N., Thomas G. (1997) FEBS Lett. **410**, 78-82.
16. Timmerman L.A., Glipstone N.A., Ho S.N. et al. (1996) Nature. (1996) **383** 837-840
17. Barnes P.J., Adcock I.M. (1997). Trends Pharmacol. Sci., **18**, (2) 46-50.
18. Kiefer F., Tibbles L.A., Lassam N. et al. (1997) Biochem. Soc. Trans., **25**, -491-498.
19. Jouzeau J.-Y., Terlain B. Abid A. et al. (1997). Drugs, **53**, 563-582.
20. Volkow N.D. Wang G.-J. Fischman M.W. et al. (1997) Nature, **386**, 827-833.
21. Баранов В.С. (1996) Природа. № 8 25-33.
22. Perelson A. S., Essunger P., Cao Yu. et al. (1997) Nature, **387**, 188-191.
23. Harder J., Bartels J., Christophers E., Schroder J.-M. (1997) Nature. **387**, 861.

DRUGS CLASSIFICATION ACCORDING TO BIOCHEMICAL MECHANISMS OF THEIR ACTION

V.I. KULINSKY*, L.S. KOLESNICHENKO

Irkutsk Medical University, Krasnoye Vosstaniye Str., 1, Irkutsk, 664003, Russia.

E. mail: vita@math.isu.runnet.ru (for Kulinsky V.I.).

Biochemical drugs classification is proposed. Drugs are divided into 6 classes, according to their action on: 1) signal-transduction systems, 2) other components of plasmatic membranes, 3) intracellularly, 4) gene therapy, 5) extracellularly, 6) invasive agents. Concrete biochemical mechanisms of action of every class drugs are considered and described.

Key words: drugs, classification, biochemical mechanisms