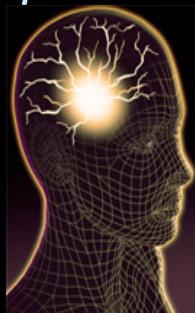




НА ПУТИ К ИНФОРМАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ ИЛИ КАК СОЗДАВАТЬ «ПРАВИЛЬНЫЕ» ЛЕКАРСТВА

Владимир В. Безуглов

*Лаборатория оксипинов
Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
Кафедра биоорганической химии Биофак МГУ*

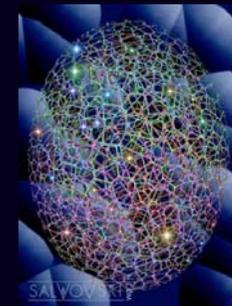


Открытый междисциплинарный семинар
МГУ имени М.В. Ломоносова

На стыке наук и идей

Основные темы

- » Методологические тупики и идеологические ярлыки
- » Информация, Информационно-энергетическое Учение, информационная биология и медицина
- » Монофункциональность и «магические пули»
- » Полипотентность и полифункциональность
- » Как создавать «информационные» молекулы?



Методологические тупики

Позитивизм как господствующая идеология
научного познания

Торжество аналитического (редукционистского)
подхода

Приверженность парадигме (генно-белковый
центризм)

Механицизм в подходе к живым системам
(человек – молекулярная машина)

Боязнь взглянуть на физический мир снаружи
(интеллектуальная трусость) «Не хотим выйти из
привычного, а старое не работает» Е.В. Радкевич

Идеологические ярлыки

Витализм



Креационизм

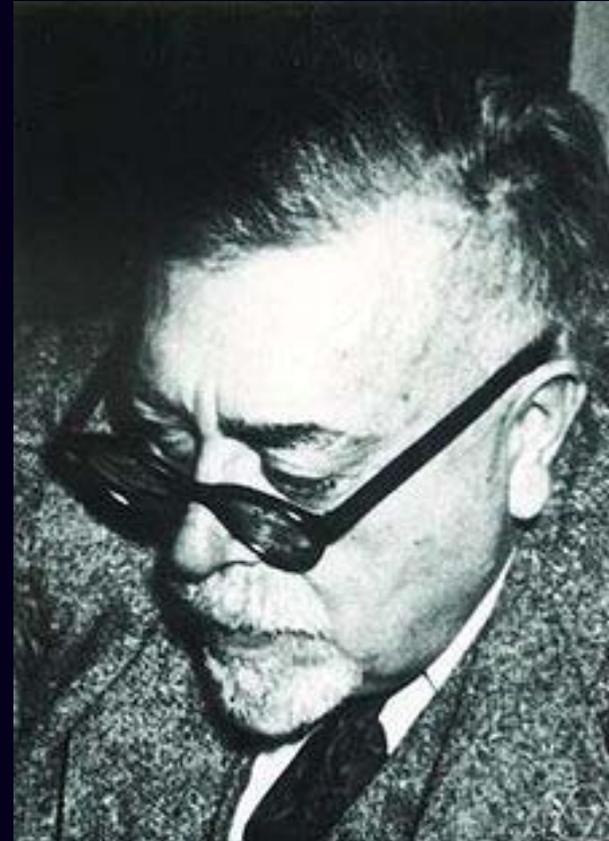


Информация

'Information is information, neither matter nor energy. No materialism that fails to take account of this can survive the present day.'

Wiener, N. (1961). *Cybernetics, or control and communication in animal and machine*, 2nd Ed. Cambridge, MA: MIT press, P. 132.

Информация – первичная составляющая конкретной реализации бытия.



Предшественники

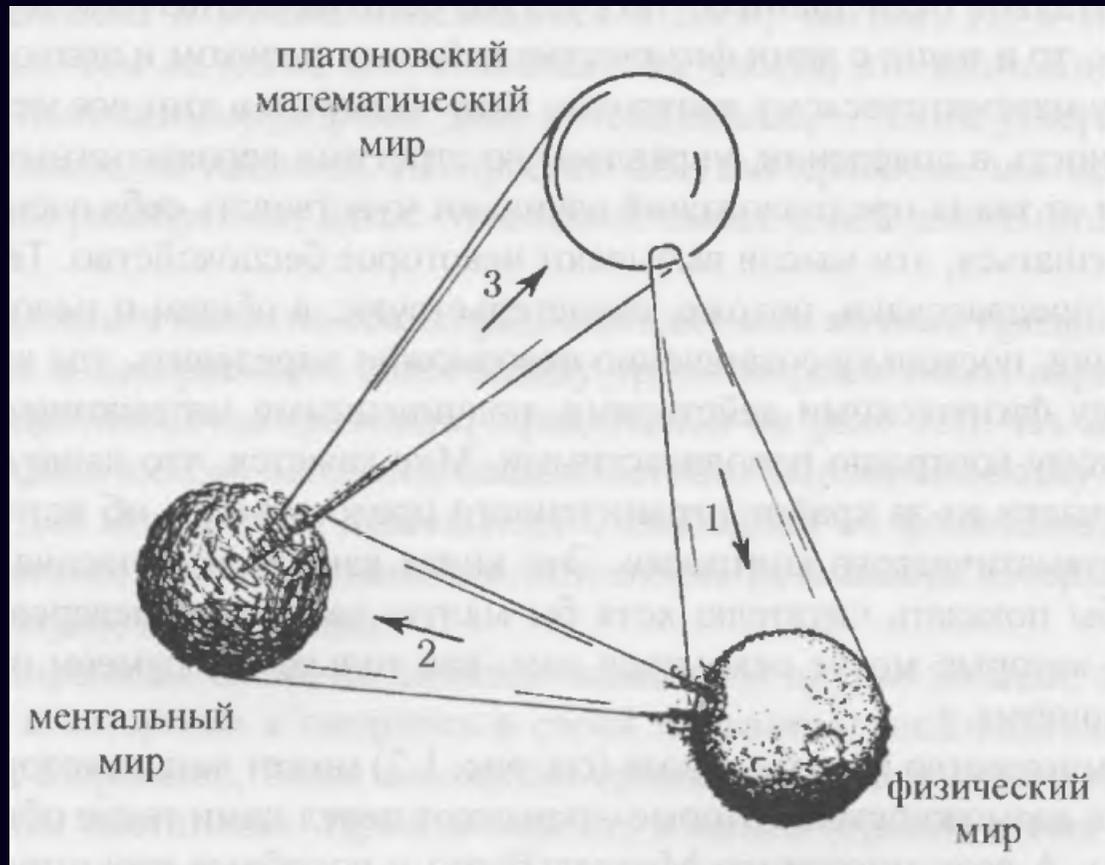


Рис 1.4 из книги: Роджер Пенроуз «Путь к реальности или законы, управляющие Вселенной», 2007

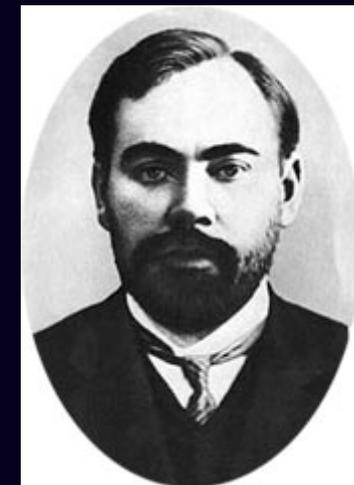
Предшественники

А.А. Богданов. Тектология или всеобщая организационная наука.

Все содержание жизни человечества: организация внешних сил природы, организация человеческих сил, организация опыта. У человечества нет иной деятельности, кроме организационной, нет иных задач, кроме организационных.

Всеобщая необратимость процессов природы.
Но эта необратимость имеет еще другое
название: она есть неисчерпаемость творчества...

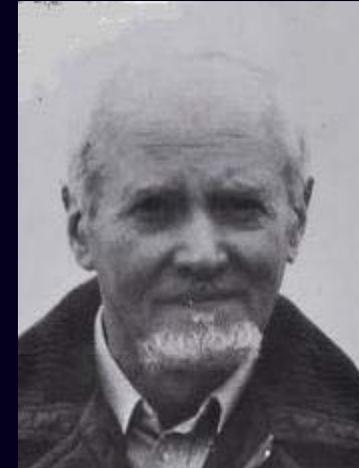
Очерки организационной науки. 1922



Предшественники

Д.М. Панин. Теория густот.

Особенность Теории густот состоит в том, что её универсальное и вполне реальное начало – густота – представляет собой образование частиц любой природы. Густотами являются вещи макромира, частицы микромира, содержимое полей, элементы души, мысль в ходе её изменения в сознании, проявление воли и т.д.



Информационно-энергетическое Учение

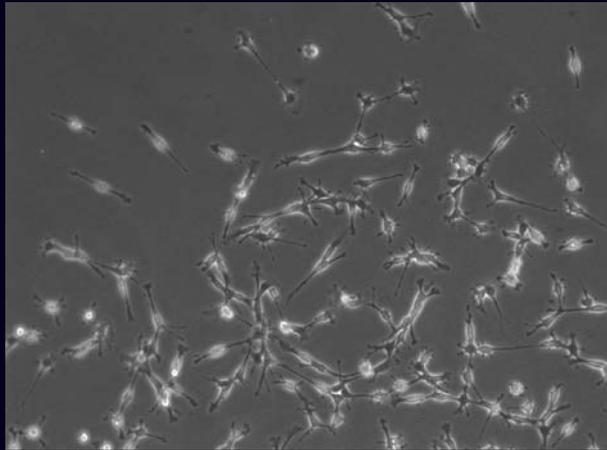
Основано профессором д.м.н. С.С. Коноваловым
(Институт геронтологии и биорегуляции, СПб)

- » Физический мир есть проявленная часть Информационного мира, который создаёт Физический мир и поддерживает его существование.
- » Любой физический объект содержит информационную составляющую (информационный объем), поддерживающую его целостность взаимодействием с информационными структурами (полями) Информационного мира. (х, I).

Информационно-энергетическое Учение

- » Естественным детектором информационных потоков Информационного мира является любая биологическая система.
- » Человек, в основном, – информационная сущность. Его физическое тело управляется и поддерживается сложным многослойным информационным каркасом.
- » На физическом уровне информационные потоки в организме реализуются через движение и взаимодействие сигнальных молекул, ионов и физических полей.

Детекция информационных полей

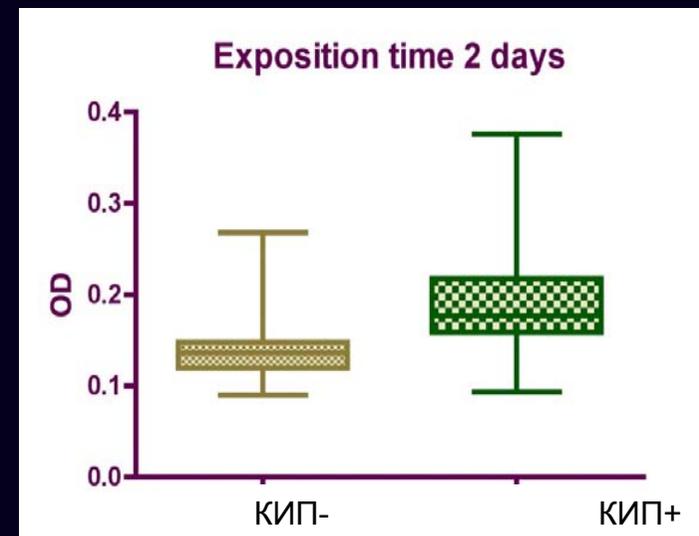


Клетки глиомы С6
(увеличение x200)

В каждом из экспериментов – два 96-луночных планшета (1 опыт, 1 контроль); посев клеток – 110 000/мл.

Оценка жизнеспособности в МТТ-тесте.

КИП – концентратор
информационных полей



Информационно-энергетическое Учение

Два «больных» вопроса: чем живое отличается от косного и чем человек отличается от других животных?

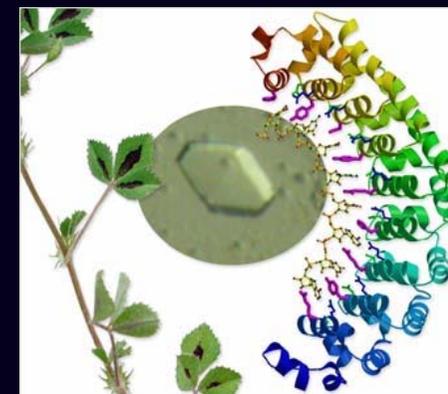
- » Живое отличается от косного сложностью и способом организации информационных структур.
- » Человек – единственный биологический организм, у которого есть два информационных объема: один – как у любого физического объекта, а другой – структура Информационного мира.
- » Человек – единственный биологический организм, у которого есть матрица абсолютного здоровья.

Эры в биологии

Описательная биология

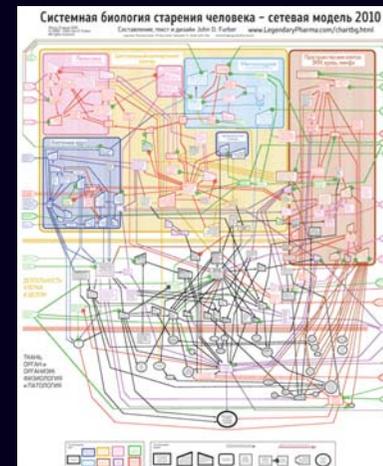


Структурно-
функциональная
биология

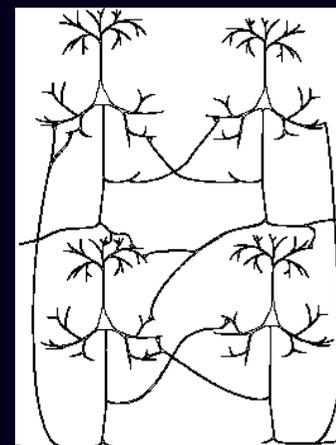


Эры в биологии

Системная биология



Информационная биология



Информационная биология

Информационная биология: изучает организацию и функционирование информационных потоков в живых системах.

- Любой процесс - сложный. Любой сложный процесс - больше чем сумма элементарных процессов его составляющих.
- Каждая молекулярная структура является полипотентной (по определению) и выполняет роль носителя сообщения в информационных потоках.
- Каждый информационный поток представлен несколькими классами регуляторных молекул.
- Для регуляции в живых системах используется **ВСЬ** потенциал молекулярных структур. $\{L_1, L_2, L_3, L_4 \dots L_n\}$

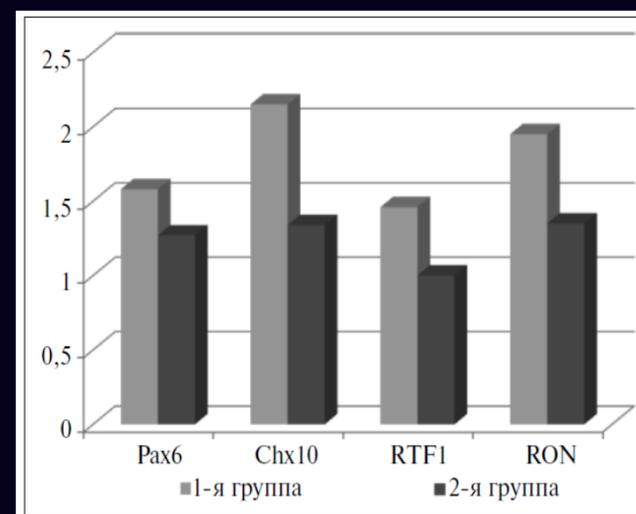
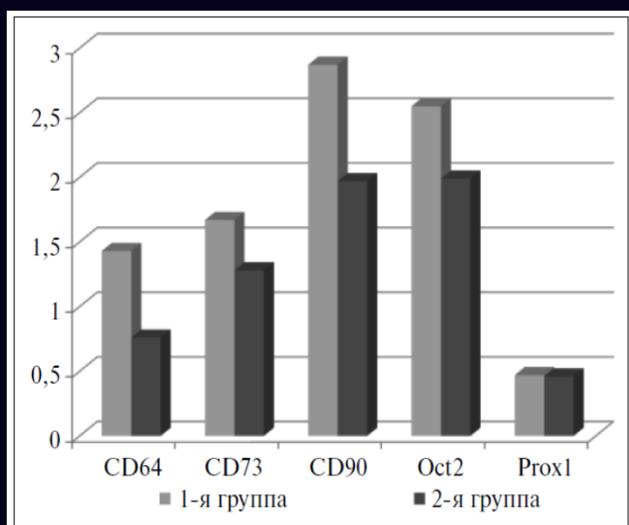
Информационная медицина С.С. Коновалова

Информационная медицина: изучает нормальные и патологические процессы в организме с точки зрения искажения информационного каркаса и нарушения информационных потоков.

- У человека – одна хроническая болезнь и чаще всего она вызывается вмешательством несовершенного сознания в процессы регуляции в организме.
- Болезнь начинается на уровне информационных структур организма, искажение которых не компенсируется системой восстановления здоровья. Поэтому болезнь сразу принимает системный характер.
- Нет неизлечимых болезней!!!

Системность хронической болезни

Изменение содержания маркерных белков в буккальном эпителии больных раком молочной железы по сравнению с пациентами без этого заболевания.



*Коновалов С.С., Литвякова О.М., Линькова Н.С., Седов Е.В., Кветная Т.В.,
Мурсалов С.У., Дурнова А.О., Толибова Г.Х., Костылев А.В.*

**ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. //**

Молекулярная медицина. 2012. №6. С. 57–59.

О лекарствах

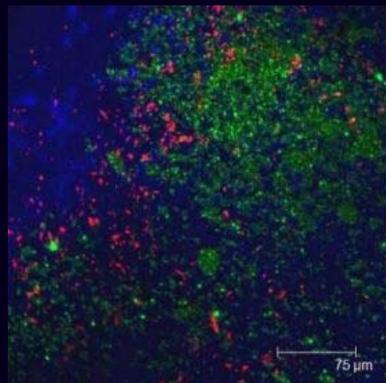


Успешность лекарственного препарата



Селективность: два определения

Степень, в которой данная доза препарата оказывает желаемое действие по сравнению с побочными эффектами.



«Вещество называют селективным, когда оно воздействует на одну клетку, не оказывая никакого влияния на другие клетки».
(Adrien Albert;
Selective Toxicity)

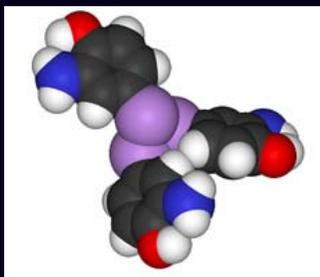
Поли-

Моно-

функциональность

Концепция «магической пули»

«Магическая пуля» - химическая субстанция, которую можно использовать для уничтожения патогенного организма за счёт специфической аффинности к этому патогену.



Paul Ehrlich



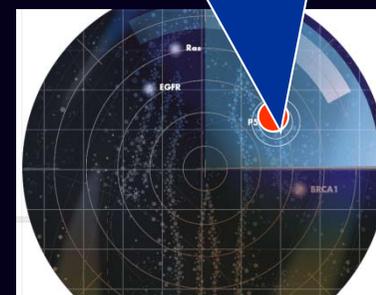
«...использовать синтетическую химию, чтобы химически модифицировать исходное вещество в различных направлениях, и анализировать полученные продукты на их способность излечивать (болезни)» – *Paul Ehrlich* **Медицинская химия**

Современная парадигма

Сегодня «магическая пуля» чаще всего рассматривается как лекарство без побочных эффектов, специфически направленное против конкретной болезни конкретного человека. (NRDD, 2004)

Одна болезнь –
одна мишень –
одно лекарство

У человека -
много
болезней.
Каждая -
имеет только
одну
молекулярную
мишень (один
ген) .



Терапевтический эффект – результат АКТИВНОГО ВЗАИМОдействия лекарство-организм

» Лекарство – связывается со ВСЕМИ молекулами, к которым есть химическое сродство. Нарушаются информационные потоки в организме.
Увеличивается риск возникновения побочных эффектов.

» Организм – воздействует на лекарство через свойства внутренней среды. Лечебный эффект определяется состоянием рецепторной, транспортной и метаболической систем.
Снижается эффективность лекарства.

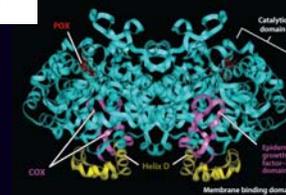
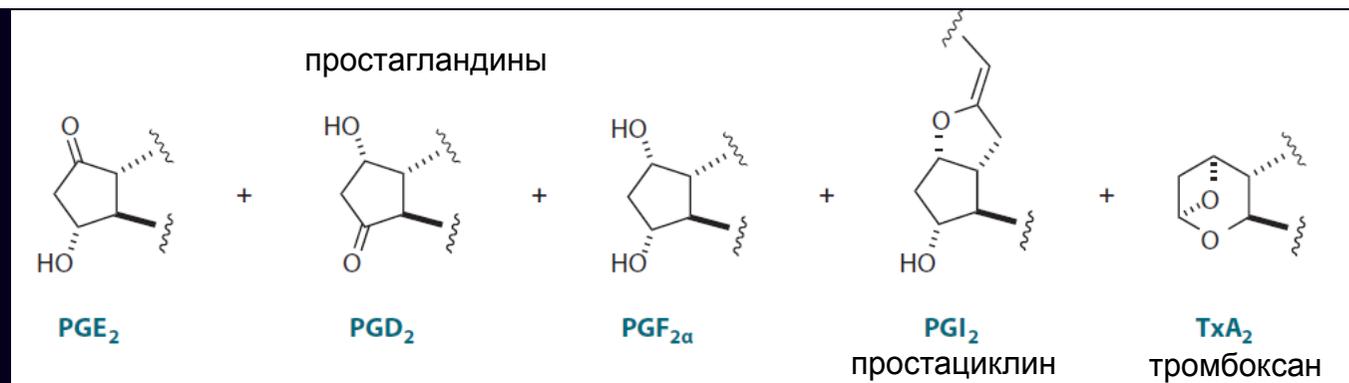
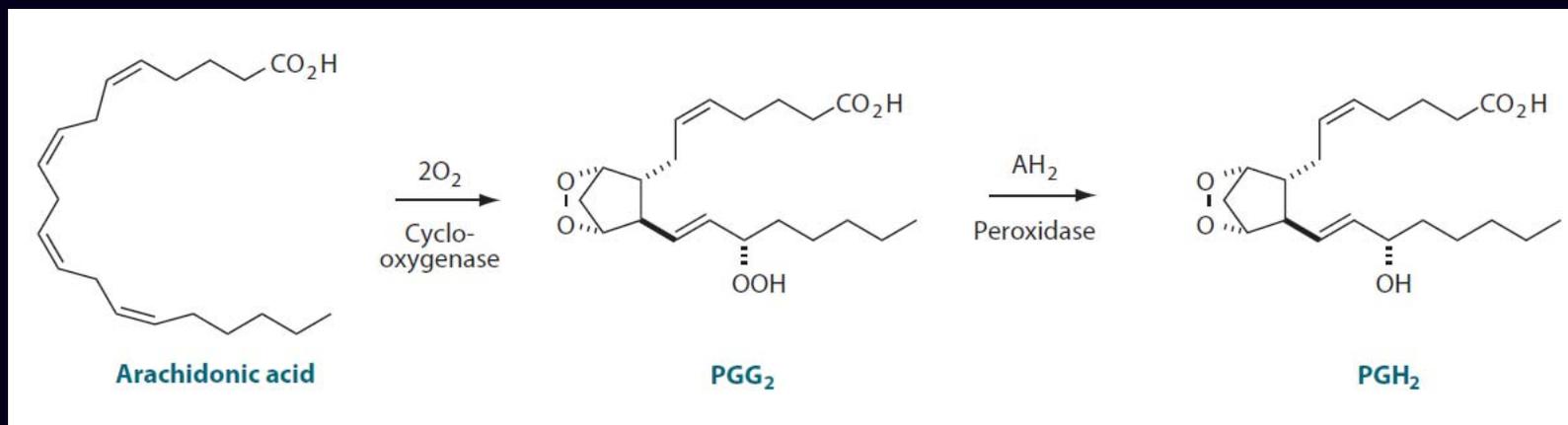
«Пули», которые не стали магическими

Company	Product	Indication*	Status	Lost revenue (US\$ billion)‡
Lilly/ Bristol-Myers Squibb	Necitumumab	NSCLC non-small-cell lung cancer	INSPIRE trial discontinued	12.6
AstraZeneca	Zibotentan	Castration- resistant prostate cancer (monotherapy)	Discontinued	11.8
Merck & Co./ Sanofi	Vorapaxar	Acute coronary syndrome	TRACER study discontinued	9.1
Abbott	Briakinumab	Psoriasis	NDA & MAA filings withdrawn	5.6
Sanofi	Iniparib	Metastatic triple-negative breast cancer	Discontinued	4.6
AstraZeneca	Cediranib	NSCLC	Discontinued	4.4
Merck & Co.	Telcagepant	Migraine	Discontinued	3.9
Targacept/ AstraZeneca	TC-5214	Major depressive disorder	RENAISSANCE 3 trial failed; awaiting more trial data	3.7
Novartis	Omadacycline	Skin infections	Discontinued	2.7
Actelion/ GlaxoSmithKline	Almorexant	Insomnia	Discontinued	2.6

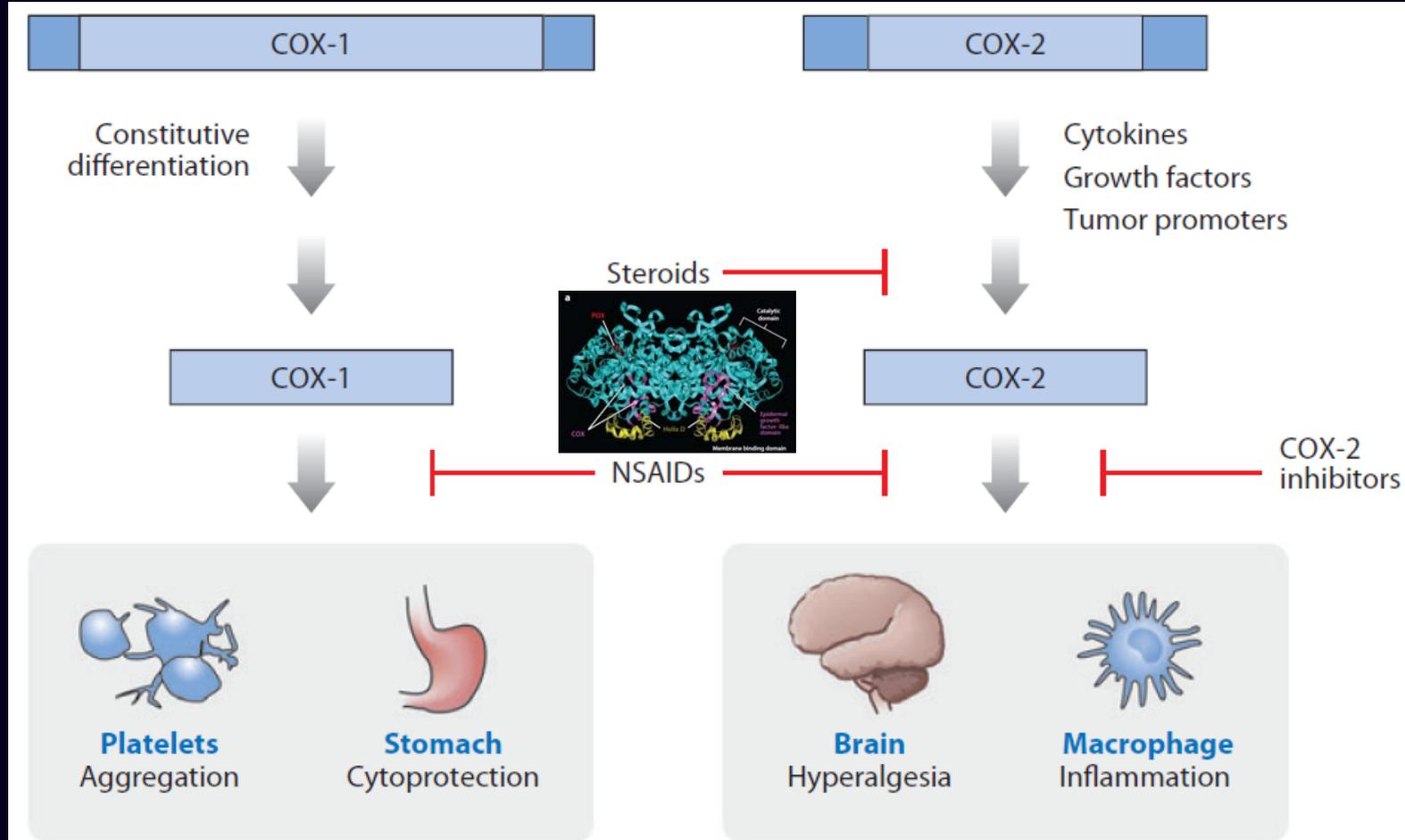
В 2011 г. прекращены
испытания 31
лекарственного
препарата.

Причины отказа:
отсутствие
эффективности –
51%,
проблемы
безопасности – 16%.

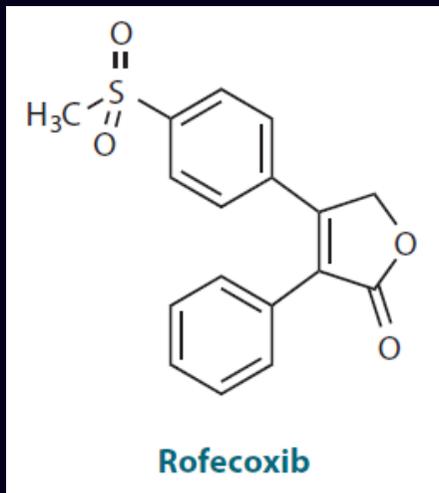
Избыточная селективность может навредить. История одного заблуждения.



COX-2-гипотеза



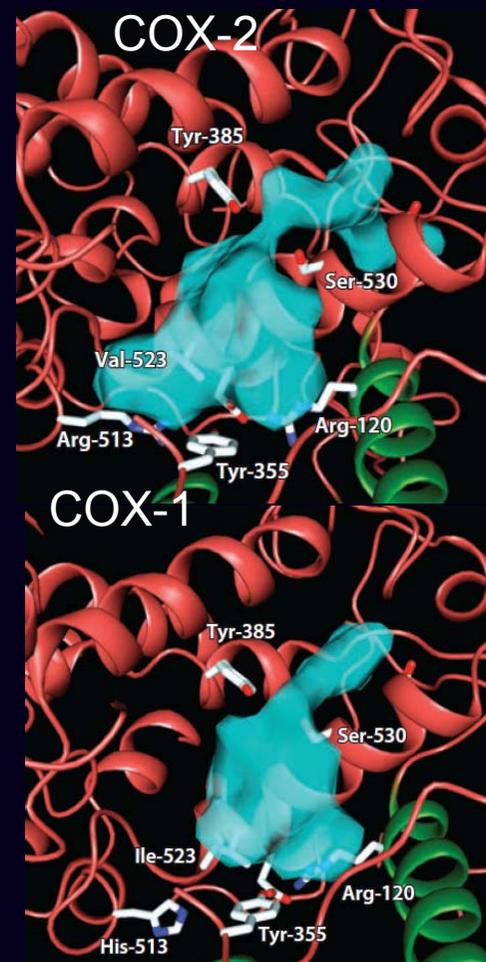
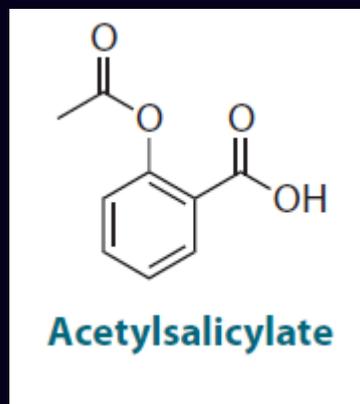
Селективные ингибиторы COX-2



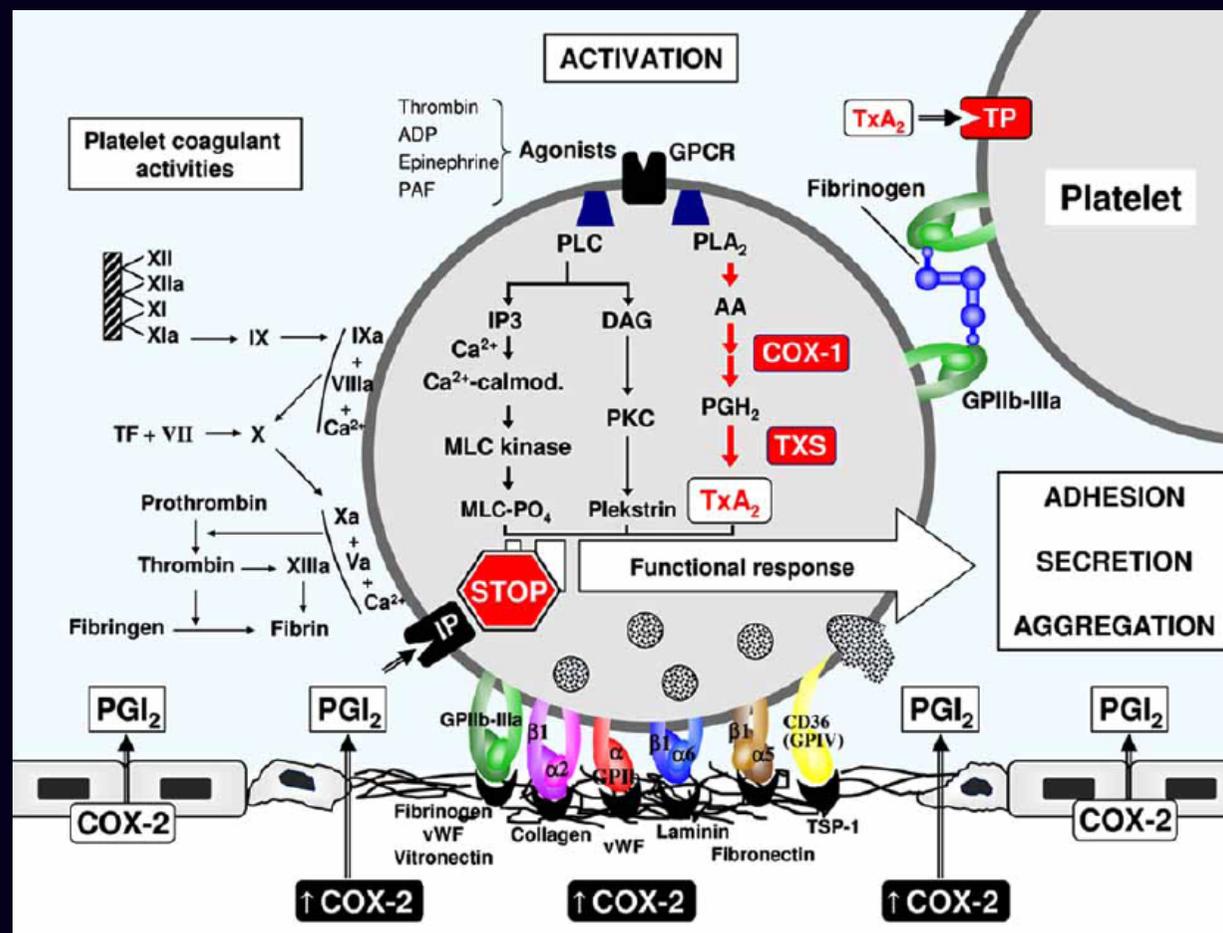
COX1/COX2 = 4.4



COX1/COX2 = 0.005



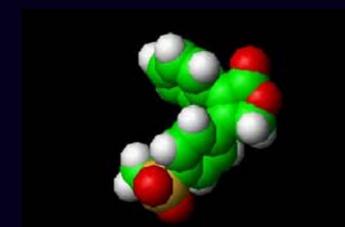
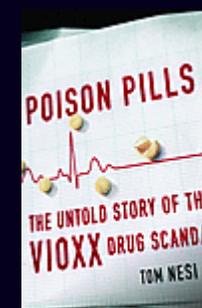
Ингибиторы COX-2 нарушают систему свёртывания крови



Печальный результат

Epidemiologic studies of rofecoxib and cardiovascular risk

STUDY	N (TOTAL)	N (ROFECOXIB)*	RELATIVE RISK†	P-VALUE
Solomon et al ⁶	54,475	941	1.40	.005
Ray et al ⁷	378,776	24,132	1.93	.024
Mamdani et al ²⁴	166,964	12,156	1.0	NS
Mamdani et al ²⁵	138,882	14,583	1.8	< .05
Graham et al ⁵	1,394,764	26,748	3.15	< .05



J. Karha, E.J.Topol, 2004

Две парадигмы

«Магическая пуля»

- » Человек – «молекулярная машина»
- » У человека много болезней (мишеней)
- » Одна мишень – одно лекарство
- » Монофункциональность

Информационное лекарство

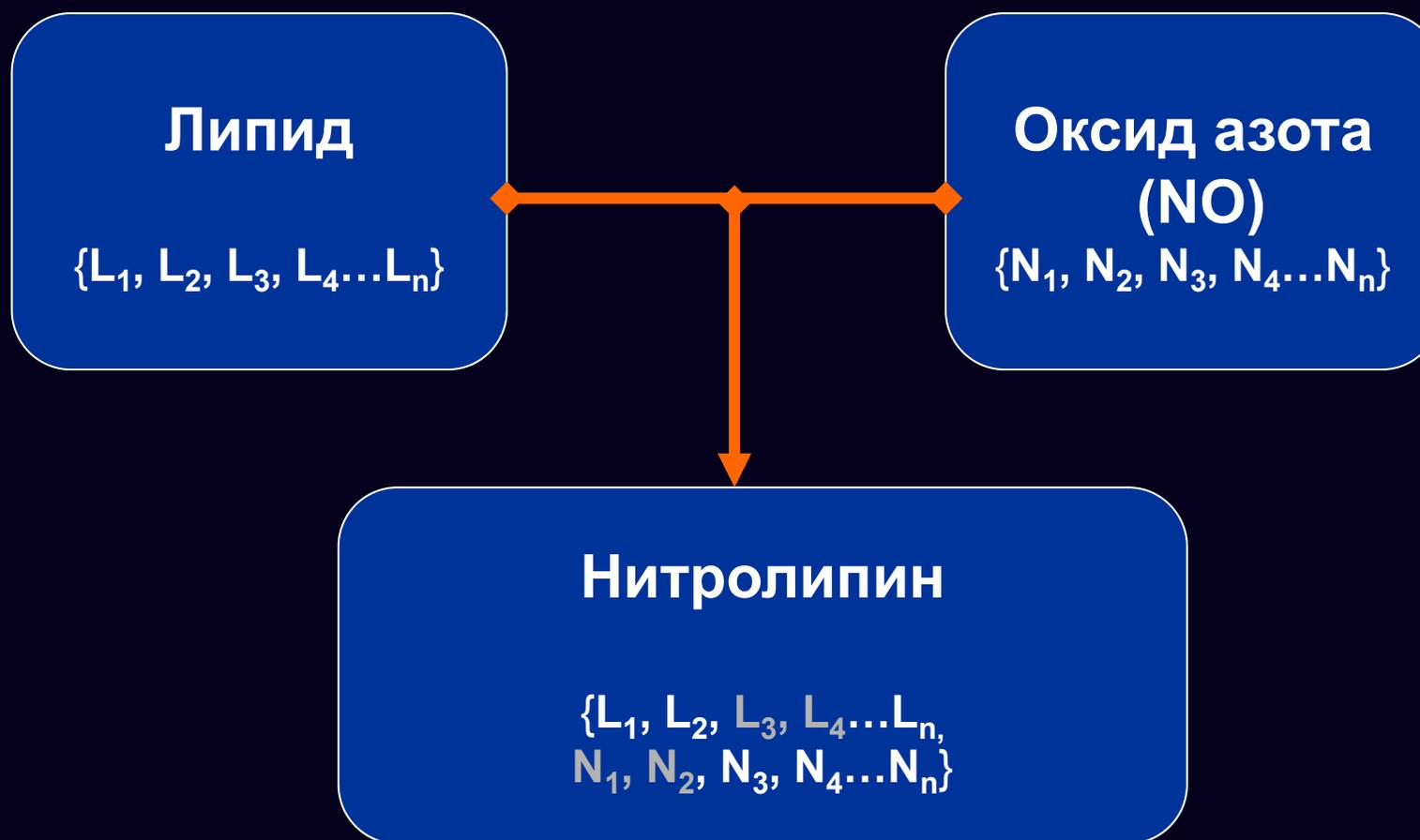
- » Человек – НЕ «молекулярная машина»
- » У человека одна хроническая болезнь
- » Одно лекарство – много мишеней
- » Полифункциональность



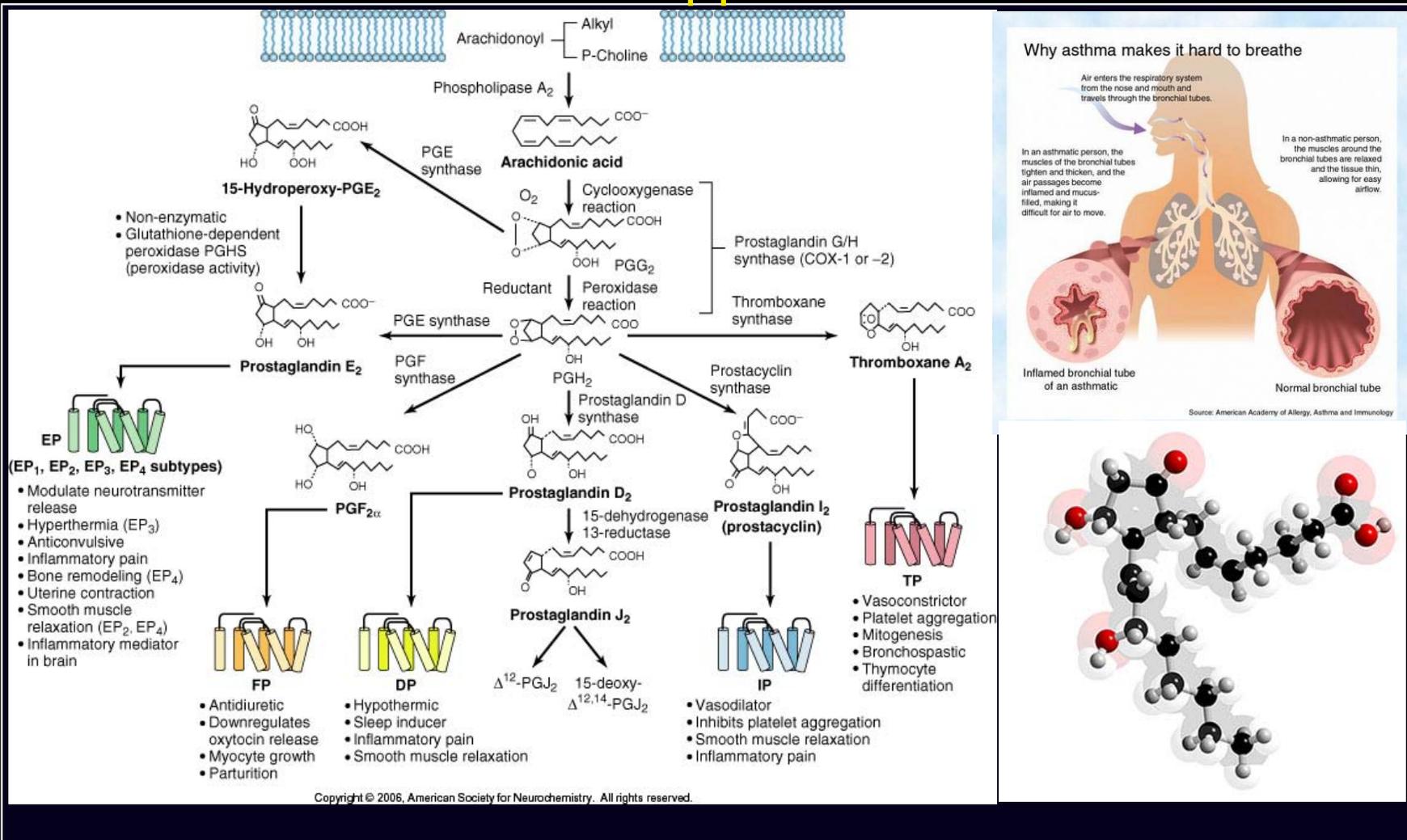
Полипотентность и полифункциональность

- » Все химические соединения, действующие в организме, – полипотентны (по определению).
- » Полифункциональность – результат взаимодействия полипотентного химического соединения с различными молекулярными объектами – рецепторами (центрами приёма, распознавания и передачи информации).
- » Информационные потоки формируются сигнальными молекулами – полипотентными химическими соединениями.
- » Чтобы увеличить спектр возможностей сигнальных молекул, их следует соединять в полифункциональные лекарственные препараты (информационные лекарства).

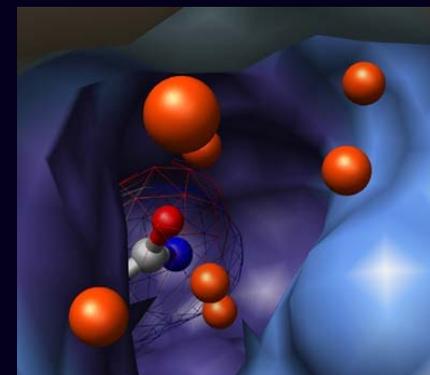
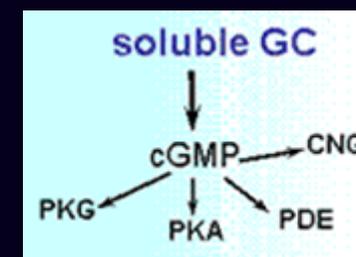
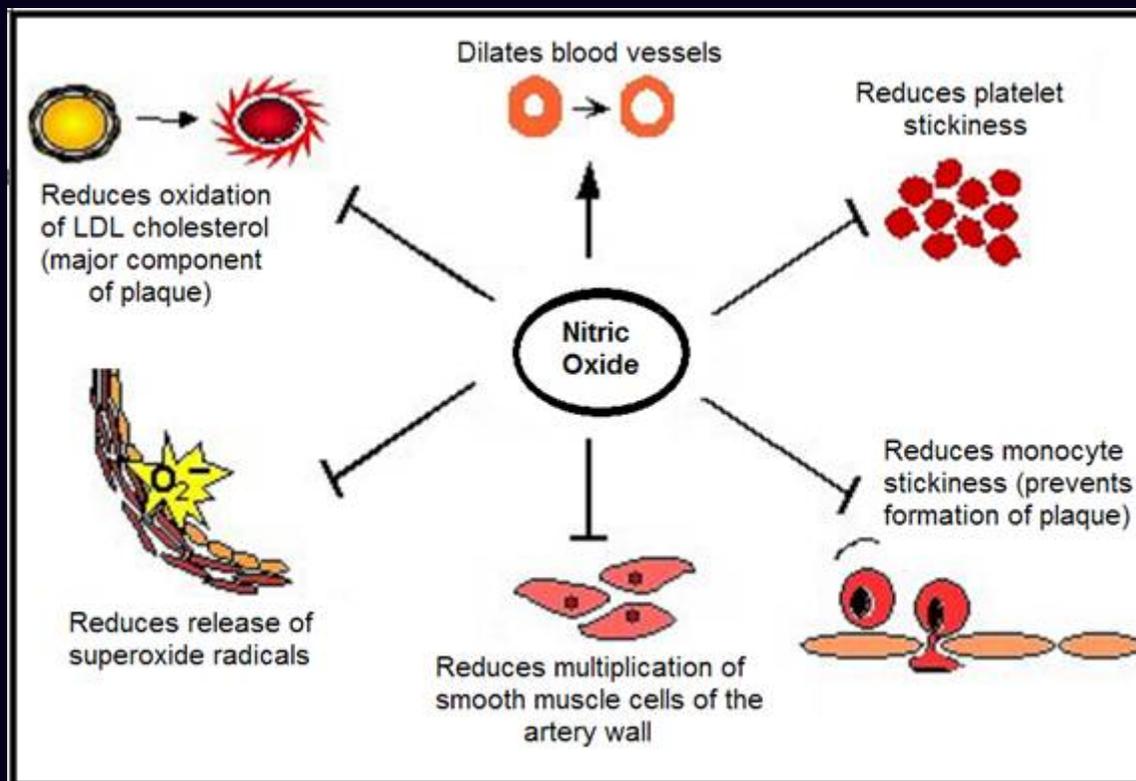
Гибридные NO-донорные полифункциональные соединения



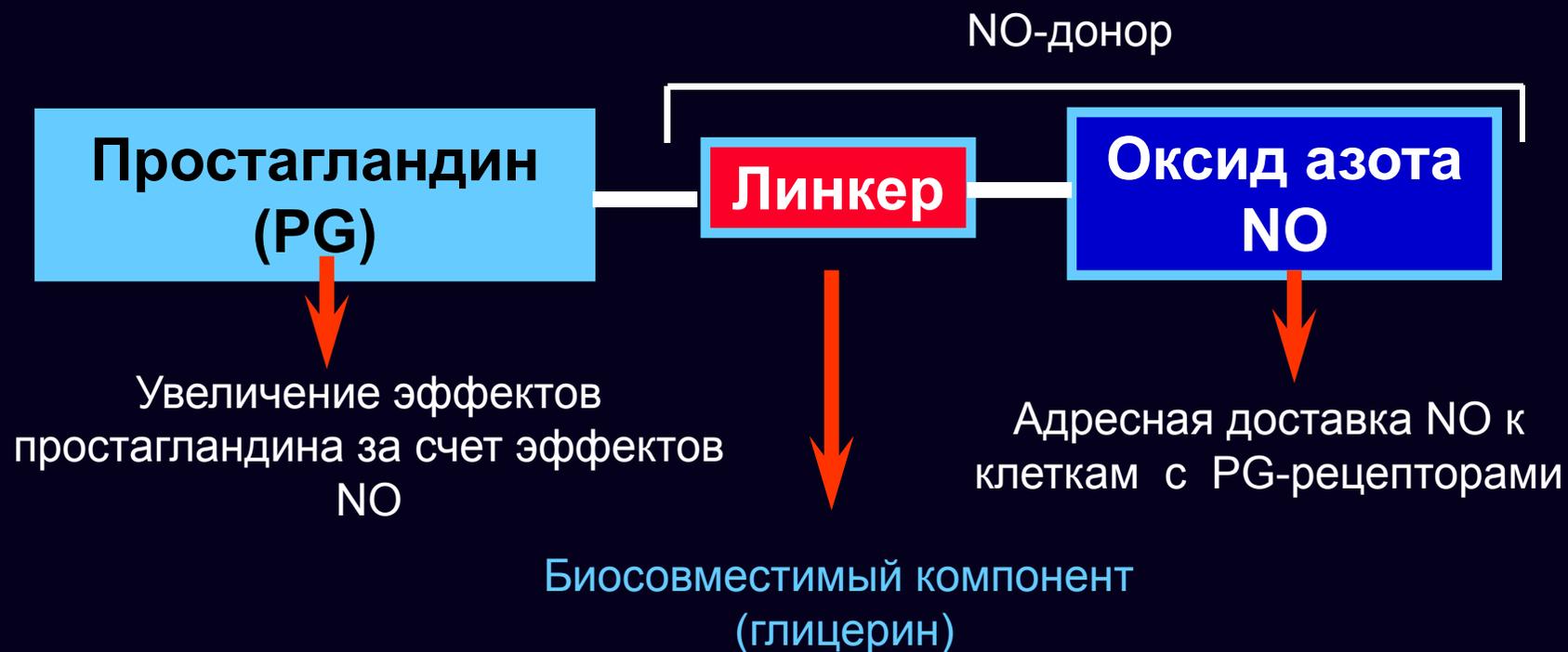
Простагландины – полифункциональные соединения



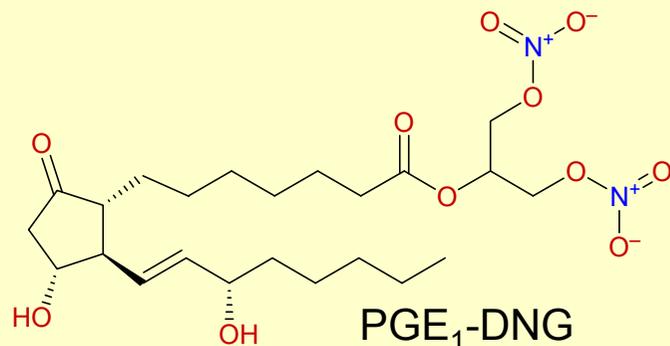
Полифункциональный оксид азота (NO)



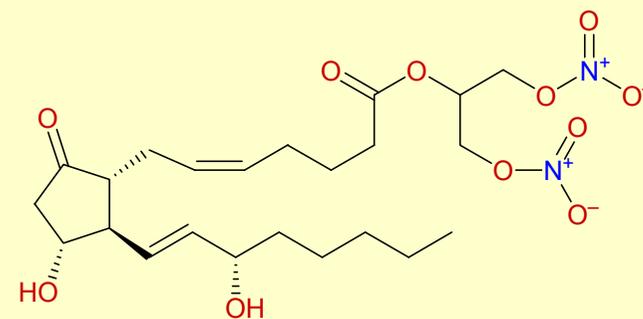
Конструкция NO-PG



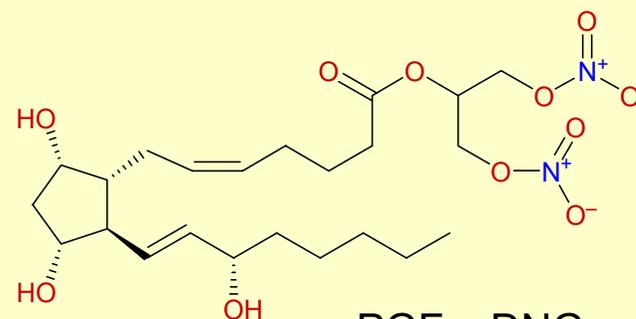
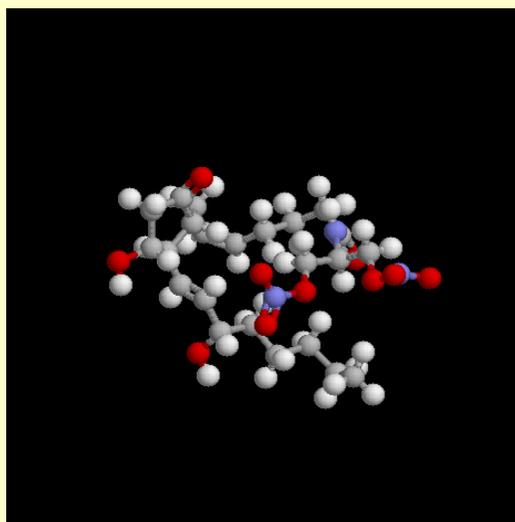
Динитроглицериновые эфиры простагландинов



PGE₁-DNG
простанит



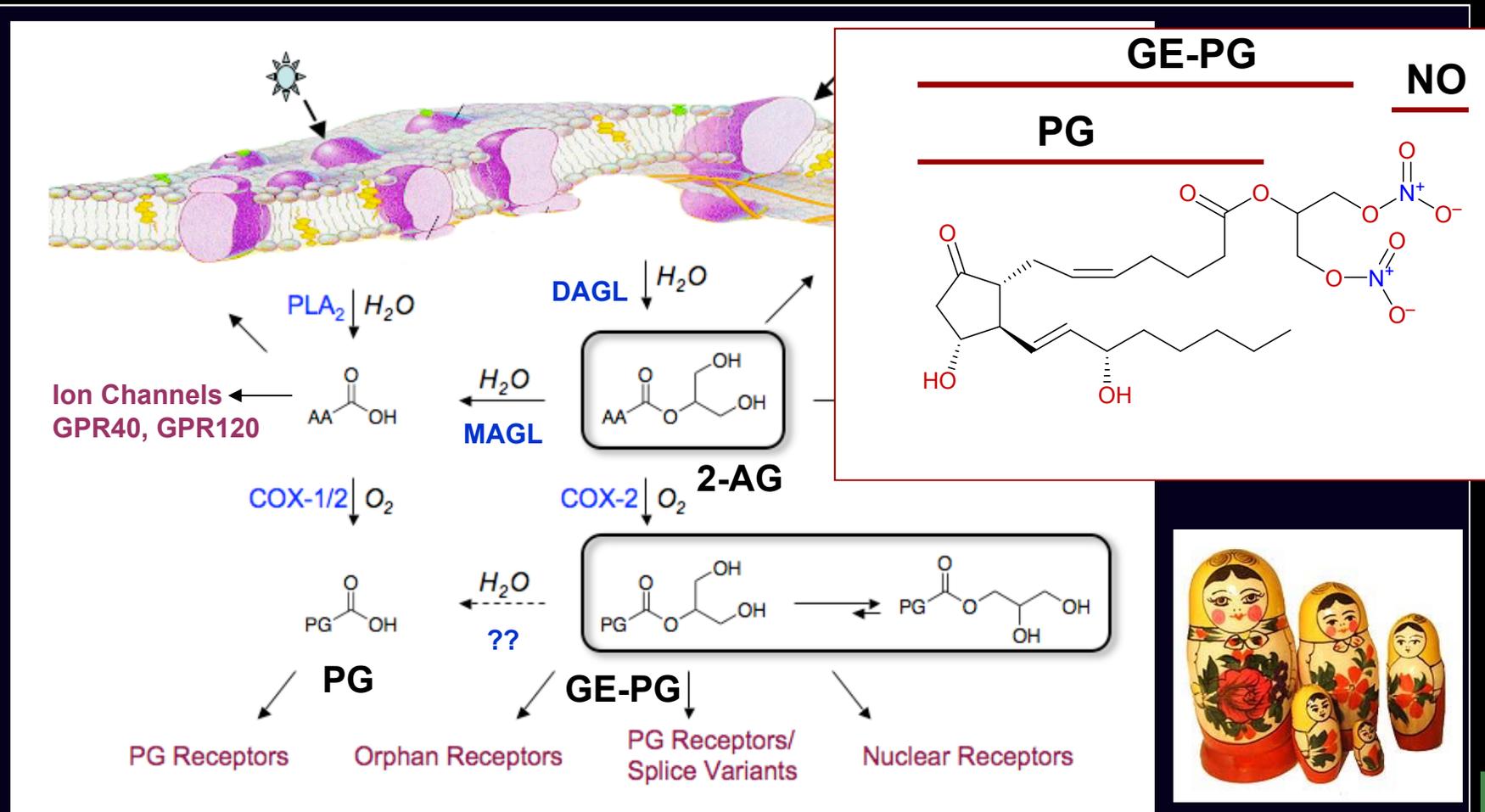
PGE₂-DNG
нитропростон



PGF_{2α}-DNG
нитропрост-Ф

И.В. Серков, В.В. Безуглов

Эндоканнабиноиды → простагландины



Adapted from Carol A. Rouzer and Lawrence J. Marnett, JBC 2008

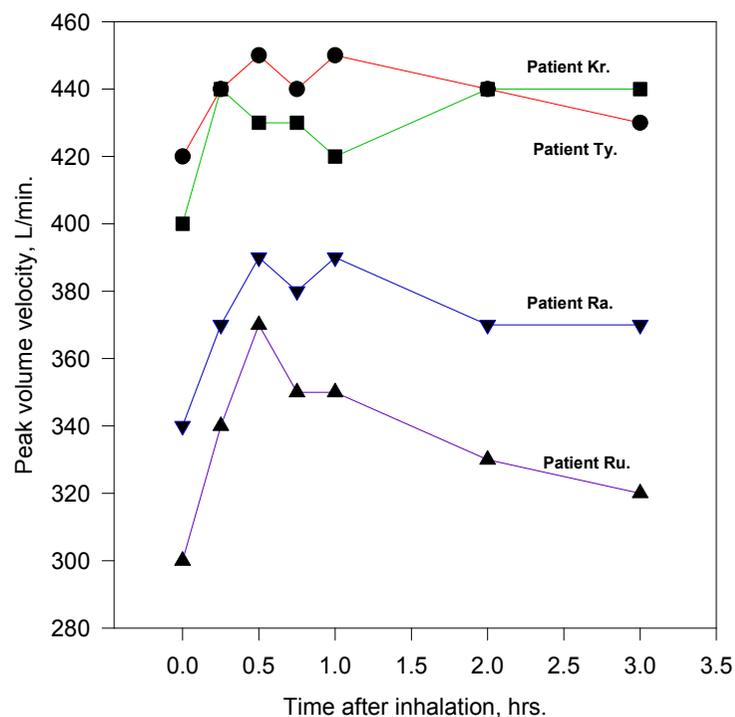
Селективность действия гибридного нитропростона

<i>Препарат гладких мышц</i>	<i>Активность (EC₅₀, μM)</i>	
	Нитропростон	PGE ₂
<i>Аорта крысы</i>	0.68±0.12 расслабление	84±1 сокращение
<i>Трахея морской свинки (расслабление)</i>	0.007±0.0025	0.14±0.08

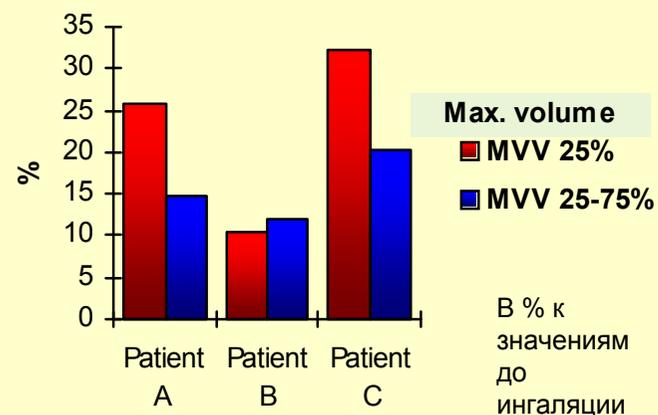
$\{L_1, L_2, L_3, L_4 \dots L_n, N_1, N_2, N_3, N_4 \dots N_n\}$

Нитропростон – бронходилататор

PGE₂-DNG

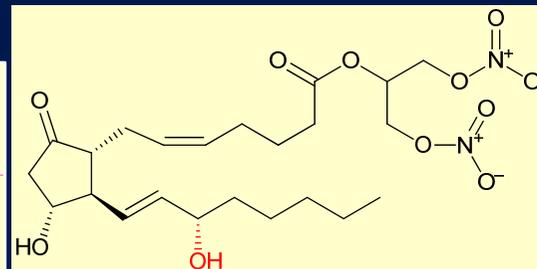
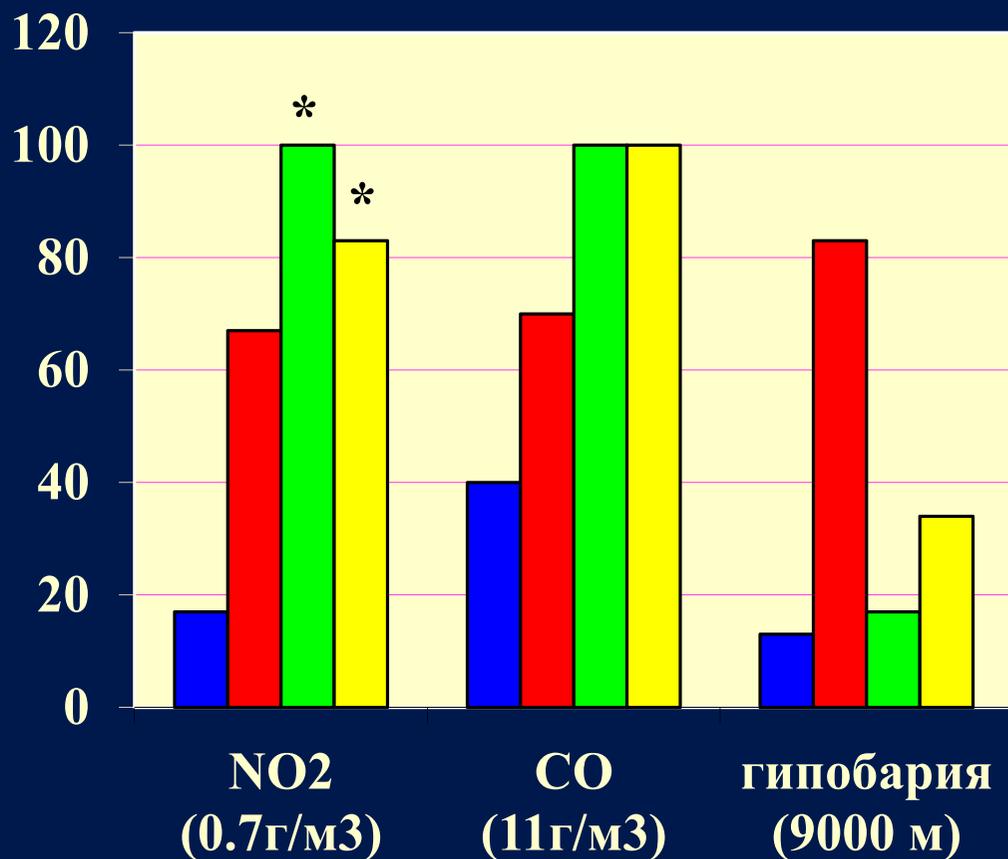


Однократная доза (7.5 мкг на ингаляцию в физ. растворе) вызывает долговременное увеличение максимальной объемной скорости выдоха у пациентов с астмой.



Информационное действие нитропростона

Выживаемость мышей, %



- контроль
- 1,3-ДНГ-ПГЕ₂
- 1,3-ДНГ-ПГЕ₁
- 1,3-ДНГ-ПГЕ₁-ОХ

1 мг/кг (* - 10 мг/кг) за
10 мин до начала
воздействия

Два подхода

Молекулярная хирургия – убить врага, восстановить параметр.
Парадигма – «магическая пуля».
Неотложные случаи.

Молекулярная терапия – восстановить силы сопротивления организма.

Парадигма – информационное лекарство.

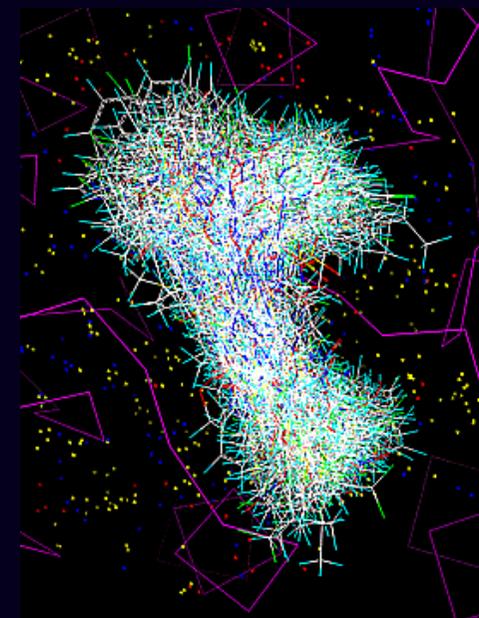
Хроническая болезнь.

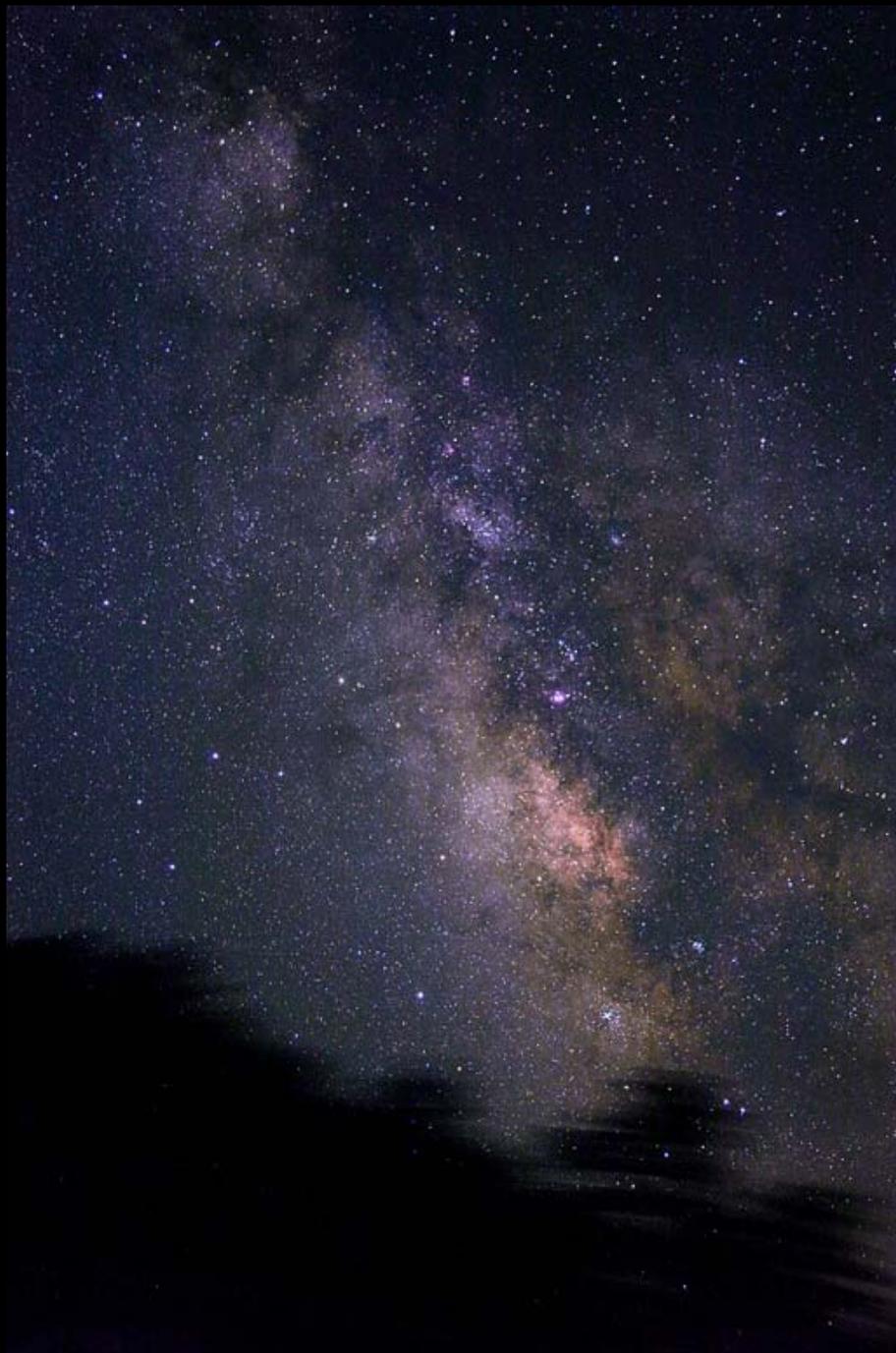
Лучшее средство от всех болезней



Информационное лекарство

- Способно ликвидировать нарушения информационного каркаса организма.
- Сочетает структуры двух (или более) эндогенных сигнальных молекул. Одна из них – молекула липида или пептида.
- Не содержит чужеродных для организма молекулярных фрагментов в структуре.





«Болезнь слишком
ничтожна, чтобы
сдаваться.»

Сергей Коновалов