

Информация

УДК 61

Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии

*О. Н. Зефирова,^а К. В. Балакин,^б М. Ю. Красавин,^в В. А. Палюлин,^а В. В. Поройков,^г
Е. В. Радченко,^а Н. Ф. Салахутдинов,^д А. А. Спасов,^е В. П. Фисенко,^ж С. О. Бачурин^{з*}*

^аМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет,
Российская Федерация, 420111 Казань, ул. Кремлевская, 6

^вСанкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

^гНаучно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича,
Российская Федерация, 119121 Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

^дНовосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук,

Российская Федерация, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

^еВолгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

^жПервый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

^зИнститут физиологически активных веществ Российской академии наук,
Российская Федерация, 142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1.

E-mail: bovina_e@iprac.ac.ru

Настоящий глоссарий составлен с целью представления в едином документе терминов (и их кратких определений), используемых в различных областях медицинской химии. Медицинская химия (medicinal chemistry — лекарственная химия, синоним — drug design — дизайн лекарств) — научное направление, предметом изучения которого являются поиск и создание лекарственных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью, а также конструирование структур, обладающих заданной активностью.

Необходимость создания глоссария продиктована быстрыми изменениями, происходящими в медицин-

ской химии, а также необходимостью установить русскоязычные стандарты определений. Краткие, но достаточно информативные определения сформулированы для ~150 основополагающих терминов, которые представляются важными для сообщества медицинских химиков и могут быть полезны фармакологам, токсикологам и исследователям смежных областей. Предлагаемый глоссарий не претендует на полноту охвата терминов фармакологии, биохимии и хемоинформатики. Он составлен на основе определений терминов медицинской химии, рекомендованных ИЮПАК,^{1,2} первоначальный вариант перевода которых был выполнен академиком Н. С. Зефировым

и О. Н. Зефириной в 2000 г. и впоследствии редактировался³. При составлении настоящей, более полной версии глоссария учитывали определения, использованные в классических руководствах по медицинской химии^{4,5}, а также рекомендации Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств⁶. Все термины и определения в глоссарии даны как в русском, так и в английском варианте. Некоторые подразделы снабжены комментариями и пояснениями для лучшего понимания значения приводимых терминов.

Настоящий глоссарий рекомендован к публикации Научным советом Российской академии наук (РАН) по медицинской химии при Отделении химии и наук о материалах РАН.

Термины

А

Агонист (*agonist*) — соединение, которое может взаимодействовать с **рецептором*** и вызывать физиологический ответ, схожий с эффектом, производимым **эндогенным лигандом** данного рецептора.

Адресная доставка лекарства (*drug targeting; site-specific delivery; targeted drug delivery*) — стратегия, направленная на доставку соединения в определенную ткань или орган организма.

Активность (биологическая) (*potency*) — в широком смысле: способность вещества вызывать биологический ответ. В работах по медицинской химии этим термином часто обозначают концентрацию вещества, требуемую для достижения специфического эффекта заданной интенсивности по сравнению с определенным стандартом. Активность лекарства зависит как от **аффинности**, так и от **эффективности**, поэтому два соединения могут иметь одинаковые активности, но различные эффективности с компенсирующими различиями в аффинности.

Активный транспорт (*active transport*) — перенос растворенного вещества через биологическую мембрану против градиента концентрации, который требует затраты энергии.

Аллостерическая регуляция (*allosteric regulation*) — регуляция активности ферментов или рецепторов путем воздействия на белок вне активного центра или сайта связывания природного **лиганда**.

Аллостерический сайт связывания (*allosteric binding site*) — специфический участок связывания лиганда с ферментом или рецептором, отличный от каталитического центра фермента или участков действия агонистов и/или антагонистов **рецептора**. Результатом связывания эффектора с аллостерическим центром является облегчение или затруднение взаимодействия субстрата с активным центром.

* Здесь и далее полужирным шрифтом выделены термины, для которых приведены определения.

Аналог переходного состояния (*transition-state analog*) — соединение, моделирующее переходное состояние субстрата в катализируемом ферментом биохимическом превращении.

Антагонист (*antagonist*) — химическое соединение, которое препятствует возникновению биологического ответа, вызываемого связыванием с **рецептором агониста**. (Иногда термин употребляется в другом значении: физиологически активное соединение, препятствующее проявлению физиологического эффекта другого соединения.)

Антимишень (*antitarget, off-target*) — **биомишень**, взаимодействие лекарственного вещества с которой приводит к **нежелательным** (опасным) побочным эффектам. В ходе разработки лекарств важно, чтобы новые соединения не обладали значительной активностью по отношению к антимишеням.

Аутоиндукция (*autoinduction*) — активация лекарственным соединением ферментов, способных метаболитизировать само это соединение. Указанное явление часто приводит к снижению терапевтического эффекта лекарственного средства при его пролонгированном применении.

Аффинность, средство (*affinity*) — тенденция молекулы к ассоциации с другой молекулой. Аффинность лекарства — его способность связываться с биологической мишенью (рецептором, ферментом, транспортной системой и т.д.) из ее ближайшего окружения. Количественной характеристикой аффинности является константа равновесия или свободная энергия образования комплекса **лиганд—рецептор**.

Б

Белок-белковое взаимодействие (*protein-protein interaction*) — взаимодействие двух или нескольких белковых молекул, ведущее к образованию ассоциатов. Влияние на такое взаимодействие играет важную роль в механизме действия некоторых лекарственных веществ.

Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат, биоаналог (*biosimilar drug*) — лекарственный препарат, содержащий версию действующего вещества оригинального (референтного) препарата и обладающий сходством с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности, что продемонстрировано на основе сравнительных исследований. В отличие от **воспроизведенного лекарственного препарата** (дженерика) не является полностью идентичным запатентованному препарату.

Биодоступность (*bioavailability*) — способность действующего вещества всасываться и становиться доступным в месте действия; соотношение между дозой введенного в организм лекарства и его поступлением в кровотоки. Иногда обозначается *f* (изменяется от 0 до 1) или в процентном выражении *F* (изменяется от 0 до 100%); 100%-ное поступление лекарства

в кровотоке характерно для его внутривенного введения. Низкая биодоступность соединений — одна из часто встречающихся проблем в ходе разработки лекарства.

Биоизомер (*bioisostere; non-classical isostere*) — соединение, получающееся путем замены атома или группы на другие атомы или группы, но с «сохранением» биологического свойства. Цель биоизомерической замены заключается в создании нового соединения, обладающего свойствами, которые похожи на свойства исходного соединения. Термин происходит от слова «изомеры» (*isosteres*) — молекулы или ионы приблизительно одинакового размера, содержащие одно и то же число атомов и валентных электронов.

Биологическая мишень, биомишень (*biological target, biotarget*) — см. мишень.

Биологическая эквивалентность, биоэквивалентность (*bioequivalence*) — отсутствие значимых различий по биодоступности при введении препаратов в одинаковых дозах в схожих условиях.

Биологический препарат (*biologic agent*) — лекарственное средство, основанное на сложной биологической молекуле или молекулярной композиции (примеры: белки, ДНК, РНК, вакцины, вирусные препараты и пр.) и предназначенное для профилактики и лечения заболеваний.

Биологический тест, биотест, тест (*bioassay, assay*) — аналитический метод и процедура для определения концентрации, чистоты и/или биологической активности вещества путем измерения его действия на организмы, ткани, клетки, ферменты или рецепторы.

Биомаркер (*biomarker*) — качественный или количественный индикатор, свидетельствующий о наступлении определенного события или возникновении определенного состояния в биологической системе.

Биопредшественник (*bioprecursor prodrug*) — лекарство, основанное на модификации молекулы лекарства без связывания с группировкой-носителем. Такое новое соединение способно превращаться в активное вещество посредством метаболической или химической биотрансформации.

Биотрансформация (*biotransformation*) — химическое превращение веществ в организме (в том числе в результате действия ферментов).

В

Виртуальная химическая библиотека (*virtual chemical library*) — набор химических структур, существующих в электронной форме. Такие библиотеки применяются для дизайна и виртуального скрининга соединений, обладающих ожидаемыми фармакологически значимыми свойствами.

Виртуальный скрининг (*virtual screening, in silico screening*) — совокупность компьютерных методов, позволяющих осуществлять отбор перспективных соединений на основе прогноза фармакологически значимых свойств для структур, содержащихся в вир-

туальных химических библиотеках. Применение виртуального скрининга является неотъемлемой частью большинства современных программ разработки инновационных лекарственных средств.

Возможность разработки лекарственного препарата (*drug developability*) — наличие у химического соединения комплекса характеристик, допускающих успешное завершение всех стадий разработки лекарственного препарата (*drug development*).

Воспроизведенный лекарственный препарат, дженерик (*generic drug*) — лекарственный препарат, имеющий такой же количественный и качественный состав действующих веществ, а также ту же лекарственную форму, что и оригинальный лекарственный препарат. Кроме того, он обладает биоэквивалентностью оригинальному лекарственному препарату. Часто выпускается после окончания срока патентной защиты оригинального препарата. Иногда вместо термина дженерик используют термин мультиисточниковый лекарственный препарат (*multisource drug*).

Вторичный мессенджер (*second messenger, secondary messenger*) — метаболит или ион, который осуществляет передачу сигнала внутри клетки в ответ на стимуляцию рецепторов, вызванную агонистами (последние рассматриваются как «первичные мессенджеры»).

Выведение (*elimination*) — процесс, приводящий к уменьшению концентрации ксенобиотика в организме (включая процессы его метаболизма).

Высокопроизводительный скрининг (*high-throughput screening, HTS*) — одновременный автоматизированный и миниатюризированный анализ *in vitro* сотен или тысяч соединений в нескольких биологических тестах. Технологии высокопроизводительного скрининга используются для быстрой оценки активности образцов из больших библиотек соединений, в том числе полученных с помощью комбинаторного синтеза. Как правило, предполагает использование многолуночных микропланшетов, а также автоматизированных и роботизированных устройств. Системы, позволяющие проводить более 100 тысяч тестов в день, называют ультра-высокопроизводительными (*ultra-HTS*).

Г

Гематоэнцефалический барьер, ГЭБ (*blood-brain barrier, BBB*) — физиологический барьер между кровеносной и центральной нервной системами, который образован слоем эндотелиальных клеток, покрывающих малые кровеносные сосуды в мозге.

Генерирование соединений-лидеров (ведущих соединений) (*lead generation*) — применение совокупности компьютерных и экспериментальных методов для поиска соединений-лидеров.

Гидрофильность (*hydrophilicity*) — свойство молекулы, характеризующее предпочтительность ее сольватации молекулами воды.

Гидрофобное взаимодействие (*hydrophobic interaction*) — взаимодействие между неполярными молекулами или

их фрагментами в полярном окружении (обычно в водном растворе).

Гидрофобность (*hydrophobicity*) — свойство, обратное **гидрофильности**. Гидрофобность приводит к ассоциации неполярных групп или молекул в водном окружении вследствие тенденции воды выталкивать неполярные молекулы.

Гомолог (*homologue*) — в медицинской химии соединение в серии, где соединения отличаются друг от друга повторяющимся структурным элементом, таким как метиленовая группа, пептидный остаток и т.д.

Гормон (*hormone*) — вещество, которое вырабатывается эндокринными железами, выделяется в очень низких концентрациях в кровотоке и оказывает регуляторный эффект на органы и ткани, удаленные от места выделения.

Д

Двойное лекарство (*twin-drug*) — соединение, в котором фрагменты, соответствующие двум (одинаковым или различным) фармакофорам, объединены ковалентно в одну молекулу. Двойное лекарство с объединенными через линкерную группировку структурными фрагментами называют также дифармакофорным соединением (*bipharmacophoric compound*), а в случае расщепляемого в физиологических условиях линкера — совместным **пролекарством** (*mutual prodrug*). Для двойного лекарства со структурными элементами, объединенными без линкера, используется также термин гибридное соединение (*hybrid compound*).

Дескриптор (*descriptor*) — число или математический параметр, характеризующий (описывающий) те или иные аспекты структуры органического соединения. Используется в рамках методологии QSAR (корреляция структура—активность, quantitative structure—activity relationship). Классическими (исторически первыми) применяемыми в QSAR дескрипторами стали зависимые от структуры физико-химические свойства вещества, например липофильность, а также электронные и стерические параметры молекул. В настоящее время дополнительно используют фрагментные, топологические и другие дескрипторы. В методах анализа связи пространственной структуры и активности (3D QSAR) применяются дескрипторы пространственной структуры и межмолекулярного взаимодействия.

Дизайн de novo (*de novo design*) — поэтапное конструирование новых структур потенциальных **лигандов** внутри пространственной модели сайта связывания молекулярной мишени.

Дизайн на основе аналогов (*analog-based drug discovery*) — стратегия дизайна и/или оптимизации, которая основана на структурной модификации существующего лекарственного соединения и приводит к получению нового лекарственного соединения с улучшенными физико-химическими и/или биологическими свойствами. В контексте дизайна на основе анало-

гов различают три категории аналогов: соединения, обладающие структурным, химическим и фармакологическим подобием, называются «прямыми аналогами»; соединения, обладающие структурным (и часто — химическим), но не фармакологическим подобием, называются «структурными аналогами»; структурно различающиеся соединения, обладающие сходными фармакологическими свойствами, называются «фармакологическими аналогами».

Дизайн на основе известных лигандов (*ligand-based design*) — метод дизайна и/или оптимизации, в соответствии с которым новые структуры создаются на основе структур одного или нескольких известных **лигандов**, способных взаимодействовать с определенной **биомишенью**. Данный подход применим и тогда, когда структура биомишени неизвестна. В таких случаях обычно получают и тестируют серию структурных аналогов известных **лигандов** с целью выявления корреляций структура—активность, которые в дальнейшем используются для оптимизации активных соединений.

Дизайн на основе структуры мишени (*structure-based design*) — метод дизайна и/или оптимизации, при котором при создании новых структур **лигандов** используют информацию о пространственной структуре **мишени**, полученную экспериментальными методами (РСА, ЯМР) и/или путем **молекулярного моделирования**.

Дистомер (*distomer*) — энантиомер хирального соединения, наименее активный в определенном биологическом действии (что не исключает возможности наличия у него других эффектов или побочных действий).

Докинг, молекулярный докинг (*docking, molecular docking*) — методы **молекулярного моделирования**, обеспечивающие быстрый поиск и оценку возможности, места и способа связывания (оптимального соответствия) между лигандом и сайтом связывания **биомишени**.

Доклинический кандидат (*preclinical candidate*) — оптимизированный аналог **соединения-лидера** (**ведущего соединения**), обладающий требуемой **активностью**, высоким уровнем селективности и приемлемым физико-химическим профилем, что обуславливает целесообразность его дальнейшего фармакологического исследования на животных моделях.

Доклиническое (неклиническое) исследование (*preclinical study, preclinical trial*) — химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и другие виды экспериментального изучения или серия исследований вещества (лекарственного средства) путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и/или доказательств безопасности для здоровья человека.

Ж

Жесткое лекарство (*hard drug*) — соединение, не подверженное биотрансформации. Обычно харак-

теризуется либо высокой растворимостью в жирах и аккумуляцией в жировых тканях и органеллах, либо высокой растворимостью в воде.

И

Изменение скаффолда (*scaffold hopping*) — замена одного молекулярного **скаффолда** другим с сохранением структурных особенностей, имеющих значение для проявления желательных биологических свойств, в частности, заданной мишень-специфичной **активности**.

Интеркалятор (*intercalator*) — соединение, способное встраиваться между двумя парами комплементарных оснований в двуспиральной ДНК или РНК.

Ионотропный рецептор (*ionotropic receptor*) — рецептор, который образует трансмембранный ионный канал, открывающийся или закрывающийся при связывании лиганда.

Исследуемый препарат, лекарство в стадии разработки (*investigational new drug, IND*) — лекарственное средство, которое еще не одобрено для применения национальным регуляторным органом, но разрабатывается фармацевтической компанией и проходит клинические исследования эффективности и безопасности.

К

Картирование рецептора (*receptor mapping*) — метод, используемый для описания геометрических и/или электронных особенностей сайта связывания в случае, когда данных о структуре **рецептора** или фермента недостаточно. Обычно опирается на сравнительное наложение активных и неактивных молекул.

Каскадное пролекарство (*cascade prodrug*) — **пролекарство**, превращающееся в организме в молекулу лекарства в два или более этапов (например, путем последовательного отщепления двух группировок). Реже в том же значении используются термины *пропролекарство* (*pro-prodrug*) или *двойное пролекарство* (*double prodrug*).

Клиническое изучение (*clinical study*) — любая исследовательская работа, проводимая с участием человека в качестве объекта изучения в целях установления безопасности и/или эффективности лекарственных препаратов и направленная на поиск или проверку клинических, фармакологических либо иных **фармакодинамических** эффектов одного или нескольких лекарственных препаратов, а также выявление каких-либо нежелательных реакций, изучение всасывания, распределения, метаболизма или выведения.

Клиническое исследование (испытание) (*clinical trial*) — клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий: назначение объекту конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой, решение о назначе-

нии исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении объекта в клиническое изучение, для объектов помимо процедур рутинной клинической практики приводят дополнительные процедуры диагностики или мониторинга.

Ковалентный ингибитор, ковалентное лекарство (*covalent inhibitor/drug*) — фармацевтический агент, действие которого основано на образовании ковалентной связи с биологической **мишенью** (ферментом или **рецептором**) и ее функциональной модификации (ингибировании). Различают обратимые ковалентные ингибиторы (*reversible covalent inhibitors*) и **необратимые ковалентные ингибиторы** (*suicide inhibitors*). Чаще всего в образование ковалентной связи вовлекаются реакционноспособные группы боковых цепей аминокислотных остатков белковой мишени (цистеина, серина, лизина).

Количественная связь (соотношение) структура—активность (*QSAR, quantitative structure—activity relationship*) — математические соотношения, связывающие количественно химическую структуру и биологическую активность для серии соединений. При описании неколичественной зависимости между химической структурой и активностью используют аббревиатуру **SAR** (*structure—activity relationship*, корреляция структура—активность).

Комбинаторная библиотека (*combinatorial library*) — серия соединений, полученная с помощью **комбинаторного синтеза**.

Комбинаторный синтез (*combinatorial synthesis*) — процесс синтеза больших наборов органических соединений посредством комбинирования *структурных блоков* (*building blocks*), т.е. структурных фрагментов или однотипных по структуре наборов веществ, выступающих в качестве исходных для синтеза более сложных структур.

Компьютерный дизайн лекарственных веществ и компьютерное конструирование лекарств (*computer-aided drug design* и *computer-assisted drug design*) — компьютерные методы, используемые для поиска, конструирования (дизайна) и оптимизации биологически активных соединений (потенциальных лекарственных препаратов).

Константа ингибирования, K_i (*inhibition constant, K_i*) — 1) константа равновесия диссоциации комплекса фермент (E)—ингибитор (I): $K_i = [E][I]/[EI]$; 2) константа равновесия диссоциации комплекса **рецептор—лиганд**.

Концентрация полумаксимального (50%) ингибирования (*IC₅₀, half-maximal inhibitory concentration*) — концентрация вещества, необходимая для ингибирования на 50% тестовой реакции *in vitro*. Например, для ингибитора фермента IC₅₀ — это концентрация ингибитора, при которой активность последнего снижается на 50%; для **лиганда** рецепторного белка IC₅₀ может означать концентрацию, при которой он вытесняет 50% радиолганда-стандарта из белка-**мишени**. В отличие от константы ингибирования K_i , величина IC₅₀

зависит от экспериментальных условий (например, от концентрации субстрата фермента), которые должны быть точно определены.

Кооперативность (*cooperativity*) — процесс, при котором связывание **лиганда** на одном участке макромолекулы (фермента, **рецептора** и др.) влияет на связывание на другом участке, например, между сайтами связывания фермента или транспортного белка.

Кривая доза—ответ (*dose-response curve*) — графическое представление изменения величины биологического ответа (например, ингибирования фермента, активации **рецептора**) в зависимости от концентрации исследуемого вещества. Подобные кривые часто строят, откладывая по оси абсцисс концентрацию в логарифмических единицах, что позволяет удобно определять **концентрацию полумаксимального ингибирования** (IC_{50}) или полумаксимальную **эффективную концентрацию** (EC_{50}) по точке перегиба на сигмоидальной кривой. Количественно такие кривые обычно описывают уравнением Хилла.

Ксенобиотик (*xenobiotic*) — соединение, чужеродное для организма (от греческого *xenos* — чужой).

Л

Лекарственное взаимодействие (*drug—drug interaction, drug interaction*) — изменение **фармакокинетики** и/или **фармакодинамики**, а также побочных и токсических эффектов лекарственного препарата вследствие его приема на фоне других препаратов. Наиболее распространенная причина лекарственных взаимодействий — ингибирование окислительной ферментативной системы цитохромов P450.

Лекарство (*drug*) — вещество, взаимодействующее с биологической системой и вызывающее определенный биологический ответ: лечение, облегчение или предотвращение заболевания людей или животных, постановку диагноза либо восстановление, корректировку или модификацию физиологических функций.

Лекарство двойного действия (*dual action drug*) — соединение, оказывающее два желаемых фармакологических эффекта, причем эффективные дозы для их достижения практически одинаковы.

Лекарство-блокбастер (*blockbuster drug*) — лекарственный препарат, обеспечивающий годовые рыночные продажи на уровне не менее 1 млрд долларов.

Лиганд (*ligand*) — молекула, которая связывается с молекулярной **мишенью** и вызывает, блокирует или изменяет определенный биологический ответ.

Липофильность (*lipophilicity*) — свойство молекулы или ее участка к неполярному окружению (см. также **гидрофобность**). Липофильность обычно оценивают на основании распределения вещества в двухфазной системе жидкость—жидкость (например, коэффициент распределения lgP в системе 1-октанол—вода) и представляют в логарифмических единицах. Липофильность может быть охарактеризована в системе твердое вещество—жидкость с помощью индекса

удерживания при обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) или тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Лучшее в классе (*best-in-class*) — лекарственное вещество, которое обеспечивает наилучший в настоящий момент времени баланс между параметрами безопасности и эффективности в ряду препаратов, действующих на определенную **биомишень**.

М

Маркуша структура (*Markush structure*) — обобщенная формула, представляющая ряд структурно близких химических соединений. Широко используется в патентной литературе.

Медицинская химия (*medicinal chemistry*) — научное направление, предметом изучения которого является поиск и создание лекарственных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью, а также решение обратной задачи: конструирование структур, обладающих заданной активностью (синоним: *drug design* — дизайн (конструирование) лекарств).

Метаболизм (*metabolism*) — все участвующие в поддержании и воспроизведении жизни физические и химические процессы, в которых происходит расщепление питательных веществ, что приводит к обеспечению энергией и/или образованию простых молекул (катаболизм), способных участвовать в построении более сложных молекул (анаболизм). В медицинской химии термин метаболизм относится к биотрансформации **ксенобиотиков**, в особенности лекарственных веществ.

Метаболит (*metabolite*) — любое промежуточное соединение или продукт, образующийся в результате метаболизма вещества.

Метаботропный рецептор (*metabotropic receptor*) — рецептор, опосредованно влияющий на клеточный ответ, для реализации которого требуется участие G-белков (в случае **рецепторов, сопряженных с G-белками**) и/или других механизмов передачи сигнала (например, для гуанилатциклазных рецепторов). Часто передача сигнала требует генерирования **вторичных мессенджеров**. Длительность активации метаботропного рецептора, связанного с G-белком, может увеличиваться до десятков секунд и даже до минут, в отличие от кратковременного эффекта **ионотропных рецепторов**.

Метод Хэнча (Ганча) (*Hansch analysis*) — исторически первая разновидность QSAR, исследование количественной зависимости между биологической активностью ряда соединений и физико-химическими параметрами, такими как гидрофобные, электронные и стерические параметры молекул (или их фрагментов), с использованием методологии множественной линейной регрессии.

Мишень (*target*) или **биомишень** — биологическая (макро)молекула или надмолекулярная система, участвующая в развитии заболевания или других (жела-

тельных или нежелательных) изменений состояния организма, с которой связывается и взаимодействует физиологически активное вещество — **лиганд**. В качестве биомишеней могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, липиды и др.

Модель по гомологии (*homology model*) — модель пространственной структуры белка, построенная исходя из его аминокислотной последовательности и полученной экспериментально трехмерной структуры сходного по последовательности (гомологичного) белка.

Модулятор (*modulator*) — вещество, которое опосредованно изменяет (модулирует) эффект, вызванный действием основного **эндогенного лиганда** рецептора или фермента, как правило, за счет **аллостерической регуляции**. Положительные модуляторы вызывают увеличение эффекта, а отрицательные — его уменьшение или обратный эффект.

Молекулярная графика (*molecular graphics*) — визуализация и манипулирование пространственными изображениями молекул на экране графического дисплея.

Молекулярная периферия (*molecular periphery*) — совокупность заместителей, представленных на **скаффолде** низкомолекулярного химического соединения. В идеальном случае элементы молекулярной периферии допускают независимое варьирование с целью установления **соотношения структура—активность (SAR)** и оптимизации структуры. Иногда сложно провести строгие различия между **скаффолдом** и молекулярной периферией, так как они во многом зависят от конкретного **хемотипа** и наблюдаемых **соотношений структура—активность**.

Молекулярное моделирование (*molecular modeling*) — теоретические и вычислительные подходы, позволяющие моделировать, анализировать и визуализировать структуру, свойства и поведение реальных молекул в трехмерной физической среде.

Молекулярное подобие (сходство) (*molecular similarity*) — степень похожести молекул соединений. Обычно определяется на основе набора расчетных молекулярных **дескрипторов** или (существенно реже) экспериментально измеренных характеристик веществ.

Молекулярный инструмент (*molecular tool*) — физиологически активное соединение, которое по тем или иным причинам не может стать клинически пригодным лекарством, но при этом обладает высокой **активностью** и/или селективностью к определенной **мишени** и может служить для ее идентификации или исследования ее поведения в опытах *in vitro* и т.д.

Мультиадресный (мультимодалный) препарат (*multitarget drug, multitarget-directed ligand, «dirty drug»*) — лекарственное соединение (**лиганд**), действующее более чем на одну определенную **биомшень**. Как правило, предполагается, что мишени такого препарата связаны с патогенезом конкретного заболевания и/или участвуют в **биотрансформации** лекарства и определяют его суммарный фармакологический эффект.

Мягкое лекарство (*soft drug*) — соединение, которое после оказания фармакологического действия быстро претерпевает **биотрансформацию** в нетоксичные и неактивные **метаболиты**. Структуры таких метаболитов используют в качестве **соединений-лидеров** при создании мягких лекарств.

Н

Направленный ковалентный ингибитор (*targeted covalent inhibitor*) — **ковалентный ингибитор**, который создается на основе химического соединения, обладающего некоторым сродством к данной биологической **мишени** (аффинной части), с использованием детального анализа его **способа связывания** и присутствия в окружении сайта его связывания аминокислотных остатков, содержащих реакционноспособные группы (чаще всего — сульфгидрильные группы цистеина). Для направленного построения ковалентной связи с такими группами в структуру аффинной части вводят реакционноспособный в отношении этих групп фрагмент (чаще всего — так называемый «акцептор Михаэля» с поляризованной двойной или тройной связью).

Нежелательная реакция (действие) (*adverse reaction, adverse effect*) — неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного средства.

Нежелательный фрагмент химической структуры (*structural alert*) — структурный фрагмент, указывающий на высокую вероятность проявления нежелательного эффекта данным соединением. Может использоваться в составе **структурного фильтра** при анализе **виртуальных химических библиотек**.

Нецелевой эффект (*off-target effect*) — фармакологическое действие соединения, которое обусловлено его взаимодействием с биологическими **мишенями**, отличными от целевой **биомишени**.

О

Обратный агонист (*inverse agonist, negative agonist*) — соединение, которое связывается с тем же рецептором, что и **агонист**, но производит при этом физиологический эффект, противоположный физиологическому эффекту **агониста**.

Оптимизация соединения-лидера (*lead optimization*) — синтетическая модификация физиологически активного вещества, приводящая к новым родственным соединениям с оптимизированными стереоэлектронными, физико-химическими, **фармакокинетическими** и токсикологическими характеристиками, с целью нахождения соединения, пригодного для клинического использования. В англоязычной литературе встречается также выражение *hit-to-lead optimization*, означающее проведение ограниченного круга модификаций соединений-хитов до обнаружения перспективных лидеров (эта стадия обычно предшествует стадии оптимизации соединения-лидера).

Орфанное лекарство (*orphan drug*) — препарат, предназначенный для диагностики или лечения редкого (орфанного) заболевания. Для такого лекарства не ожидается покрытия расходов на исследование и разработку от фирм-спонсоров в течение долгого времени. Термин также применяется для описания веществ, которые предполагается использовать для подобных целей.

Оценочная функция (*scoring function*) — математическая функция, применяемая для приближенного предсказания предпочтительности или энергии связывания лиганда с белком-мишенью в ходе молекулярного докинга.

П

Пептидомиметик (*peptidomimetic*) — соединение, содержащее непептидные структурные элементы, в то же время способное производить биологический ответ, аналогичный либо противоположный наблюдаемому при действии природного пептида. Пептидомиметик не обладает классическими химическими характеристиками пептидов, ограничивающими их практическое применение, такими как легкая ферментативная расщепляемость пептидных связей.

Пептоид (*peptoid*) — пептидомиметик, получающийся в результате олигомеризации *N*-замещенных глицинов.

Первое в классе (*first-in-class*) — первое разрешенное к применению лекарственное соединение в ряду препаратов, действующих на биомшень, для которой до этого момента не было известно действующих на нее лекарственных средств.

Подобие лекарств (*drug-likeness*) — близость низкомолекулярного соединения к известным лекарствам по совокупности их физических и химических свойств, которая повышает вероятность его успешной разработки в качестве лекарственного средства.

Подобие соединениям-лидерам (ведущим соединениям) (*lead-likeness*) — наличие у низкомолекулярного соединения совокупности физических и химических свойств, которая повышает вероятность его успешной оптимизации в продвинутое соединение-лидер (продвинутое ведущее соединение) и, в конечном счете, в лекарственное средство.

Поиск новых лекарственных средств (*drug discovery*) — совокупность процессов и подходов, связанных с созданием новых лекарственных веществ (*NCE* — *new chemical entity*) для дальнейшей разработки лекарственного препарата (*drug development*).

Правило Липински (*Lipinski rule, rule of five*) — эмпирическое правило, устанавливающее критерии подобия лекарствам для химического соединения. Согласно этому правилу молекула с большой вероятностью окажется непригодной для перорального применения в качестве лекарства по своим фармакокинетическим и другим свойствам, если для нее выполняются хотя бы два из следующих условий: молекулярная масса >500, значение $\lg P > 5$ (см. липо-

фильность), наличие более пяти доноров водородных связей, присутствие более десяти акцепторов водородных связей.

Правило Пфайффера (*Pfeiffer's rule*) — эмпирическое правило, устанавливающее, что в сериях хиральных соединений эудесмическое соотношение повышается с увеличением биологической активности эутомера.

Привилегированные структуры (*privileged structures*) — молекулярные каркасы (скелеты, скаффолды), на основе которых (путем введения разнообразных заместителей и других модификаций) можно получать лиганды многих биомишеней.

Пригодность биомишени для разработки лекарства (*target druggability*) — существование или возможность создания химических соединений, обладающих средством к данной биомишени и способных произвести в результате связывания с ней благоприятный терапевтический эффект.

Продвинутое соединение-лидер (продвинутое ведущее соединение) (*advanced lead*) — низкомолекулярное соединение, которое получено в результате оптимизации соединения-лидера (ведущего соединения) и представлено к одобрению в качестве доклинического кандидата либо признано требующим дополнительной оптимизационной доработки до одобрения исследовательским коллективом, ответственным за разработку лекарственного препарата.

Пролекарство (*prodrug*) — соединение, претерпевающее биотрансформацию перед реализацией фармакологического эффекта. Пролекарства можно рассматривать как лекарства, содержащие особые нетоксичные группировки и используемые лишь временно для изменения или устранения нежелательных физико-химических или фармакокинетических свойств исходной молекулы. Пролекарство такого типа называют также пролекарством, связанным с группировкой-носителем (*carrier-linked prodrug* или *carrier prodrug*). Это определение подчеркивает наличие в пролекарстве временной связи между активным компонентом и группировкой-носителем. Последняя должна легко удаляться *in vivo*.

Псевдо-хит (*frequent hitter*) — химическая структура, содержащая фрагмент, который обуславливает регулярное получение положительных результатов в разнообразных биологических скрининговых тестах. Однако это происходит вследствие неспецифических взаимодействий, что делает такие структуры неперспективными для дальнейших исследований. Часто термин используется в том же значении, что и PAINS (*pan-assay interference compounds*), что обозначает соединения, дающие ложноположительные результаты в ходе биотестирования.

Р

Разработка лекарственного препарата (*drug development*) — совокупность доклинических и клинических исследований, проводимых в отношении нового ле-

карственного вещества (*NCE — new chemical entity*) с целью получения регуляторного одобрения нового лекарственного препарата к медицинскому применению.

Распознавание образов (*pattern recognition*) — математические методы классификации или идентификации объектов (в частности, структур в базах данных), обладающих определенными качественными характеристиками.

Резервное соединение (*back-up compound*) — соединение, служащее заменой предшествующего лекарства-кандидата, если доклинические или клинические исследования последнего закончились неудачей. Как правило, имеет структурное родство с первоначальным соединением-лидером.

Репозиционирование лекарства (*drug repurposing, drug repositioning, drug reprofiling*) — стратегия разработки лекарственных средств, которая основана на поиске новых, ранее неизвестных областей применения для уже существующего и одобренного лекарства.

Ретросинтез (*retrosynthesis*) — процесс мысленной или компьютерной деконструкции сложных молекул на более простые фрагменты или предшественники, которые могут вступать в химические взаимодействия, приводящие к исходной структуре. Используется для разработки или оптимизации синтетических подходов к сложным соединениям.

Рецептор (*receptor*) — молекула или макромолекула, которая расположена внутри или снаружи клетки и специфически распознает и связывает соединение, выступающее в качестве сигнальной молекулы (нейромедиатор, гормон, лекарство и др.).

Рецепторы, сопряженные с G-белками (*G-protein-coupled receptors, GPCRs*) — семейство мембранных рецепторов, отличительной особенностью которых является наличие семи трансмембранных α -спиралей в пептидной последовательности. Эти рецепторы взаимодействуют с G-белками, инициируя каскады специфических биохимических реакций, которые приводят к физиологически значимым эффектам в клетке. Рецепторы, сопряженные с G-белками, являются биомшенями для более чем 30% всех известных лекарственных веществ, поэтому они отличаются исключительной важностью для современной индустрии разработки лекарств.

С

Связывающий фрагмент молекулы (*warhead*) — однозначно определяемый фрагмент молекулы низкомолекулярного вещества, ответственный за аффинность или ковалентное связывание с **биомшенем**. В случае обратимого взаимодействия вещества с биомшенем связывающий фрагмент молекулы часто отвечает за хелатирование простетического иона металла в металлоферментах (пример: гидроксамовые кислоты — ингибиторы гистондеацетилазы). Кроме того, связывающим фрагментом может быть уникальное сочетание доноров и акцепторов водородной связи

с **липофильными** фрагментами, которое обеспечивает сродство к данному ферменту или **рецептору** (или их семейству). В случае ковалентного (обратимого или необратимого) связывания под связывающим фрагментом молекулы понимают реакционноспособную группу (например, «акцептор Михаэля», электрофильную карбонильную группу, электронодефицитный гетероарилцианид).

Синтез, ориентированный на разнообразие (*diversity-oriented synthesis, DOS*), — стратегия синтеза ряда химических соединений, которая направлена на максимизацию их **химического разнообразия** в отношении **скаффолда**. Данная стратегия альтернативна синтезу структурных аналогов соединения путем вариации заместителей у одного скаффолда.

Скаффолд (*scaffold, template*) — центральный молекулярный фрагмент, общий для всех членов заданного структурного ряда химических соединений. В русскоязычной литературе в таком же значении используются также термины *молекулярный остов, каркас, скелет*.

Скрининг (*screening*) — технология быстрой оценки (прогноза) фармакологически значимых свойств библиотек химических соединений, в том числе виртуальных. В современной медицинской химии активно применяются технологии скрининга *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Скрининг *in silico* (**виртуальный скрининг**) проводится на виртуальных объектах (**виртуальные библиотеки химических соединений**) при помощи компьютерных алгоритмов. Скрининг *in vitro* и *in vivo* осуществляется для реальных образцов химических соединений и экспериментальных биологических систем соответственно в условиях контролируемого лабораторного эксперимента и на целых живых организмах.

Собственная активность (*intrinsic activity*) — максимальный стимуляторный биологический ответ, вызванный данным соединением, в сравнении с ответом некоего стандартного соединения (например, эндогенного **агониста** рецептора). В зависимости от численного значения собственной активности (α) соединение можно отнести к полным агонистам ($\alpha = 1$, максимальный ответ на уровне природного агониста), суперагонистам ($\alpha > 1$, более сильный ответ), **антагонистам** ($\alpha \approx 0$, отсутствие ответа), **частичным агонистам** ($\alpha = 0-1$) или **обратным агонистам** ($\alpha < 0$, ответ противоположен наблюдаемому для агониста).

Соединение-лидер (**ведущее соединение**) (*lead compound*) — химическое соединение, обладающее желаемой, интересной, но не оптимизированной биологической активностью; с помощью последующей оптимизации структуры соединение-лидер может быть преобразовано в клинически пригодное лекарство. Иными словами, соединение-лидер — это структурный прототип будущего лекарства.

Соединение-хит (*hit compound*) — термин, означающий своего рода первичное «попадание в цель» при скрининге веществ на физиологическую активность, т.е. удачный выбор соединения, проявляющего физи-

ологическую активность. Затем проводится тестирование круга соединений с похожей структурой, из которых потом выбирают **соединение-лидер**.

Способ связывания (*binding mode*) — экспериментально установленная или прогнозируемая методами **молекулярного моделирования** наиболее энергетически выгодная структура комплекса низкомолекулярного **лиганда с биомишенью**, в которой выявлены ключевые взаимодействия, вносящие существенный вклад в данное связывание.

Структурный фильтр (*structure filter*) — в **хемоинформатике** набор элементов химической структуры, присутствие которых (как таковых или в комбинации друг с другом) должно быть исключено в анализируемой виртуальной химической библиотеке ввиду того, что с ними связаны (или с большой вероятностью могут быть связаны) какие-либо нежелательные свойства химических соединений (токсичность, возможность выступать **псевдо-хитом**, низкая **биодоступность**, реакционная способность в отношении биомолекул и т.д.).

Т

Терапевтическая копия (*me-too drug*) — соединение, структурно очень похожее на уже известные лекарства и имеющее лишь незначительные фармакологические отличия, но допускающее независимую патентную защиту.

Терапевтический индекс (индекс селективности) (*therapeutic index, therapeutic ratio*) в общем случае определяется как соотношение между дозой или концентрацией лекарственного средства, вызывающей терапевтический эффект, и дозой или концентрацией этого же средства, при которой наблюдается первый побочный эффект. В литературе по **медицинской химии** терапевтическим индексом обычно называют отношение полумаксимальной **токсической дозы лекарства** (LD_{50}) к полумаксимальной **эффективной дозе** (ED_{50}).

Тест-система (*test system*) — биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинации, используемые при доклиническом или клиническом исследовании лекарственных средств.

Токсическая доза (*toxic dose, LD*) — доза соединения, которая приводит к токсическому эффекту у заданного числа живых организмов в экспериментах *in vivo*. В работах по **медицинской химии** наиболее часто используется полумаксимальная токсическая доза лекарства (LD_{50}), вызывающая гибель 50% организмов.

Ф

Фармакодинамика (*pharmacodynamics, PD*) — влияние лекарства на организм, т.е. совокупность биохимических и физиологических ответов, вызываемых фармацевтическим агентом (лекарством) в организме млекопитающего (в том числе человека) или микроорганизма (как таковых или в организме инфицированного млекопитающего).

Фармакокинетика (*pharmacokinetics, PK*) — влияние организма на лекарство, включая всасывание, распределение и метаболизм биологически активных соединений в высших организмах, а также их выведение (*ADME-свойства*)*.

Фармакофор, фармакофорная модель (*pharmacophore, pharmacophoric pattern*) — совокупность стерических и электронных особенностей, необходимых для обеспечения оптимальных надмолекулярных взаимодействий **лиганда** со специфической биологической **мишенью** и для стимулирования (или блокирования) биологического ответа. Фармакофор не является реальной молекулой или реальным сочетанием функциональных групп. Это — чисто абстрактная концепция, позволяющая описать общие возможности межмолекулярных взаимодействий для группы соединений по отношению к их мишени. Фармакофор можно рассматривать как наибольшую общую часть (максимально перекрывающиеся части) всего набора активных молекул. Согласно рекомендациям IUPAC этот термин не следует применять к функциональным группам (например, гуанидиновым, сульфаниламидным и т.п.), а также к типичным структурным скелетам, или **скаффолдам** (таким как флавоноиды, фенотиазины или стероиды).

Фармацевтическая альтернатива (*pharmaceutical alternative*) — лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, но в различных лекарственных формах, либо различающиеся по дозировке или силе воздействия.

Фармацевтическая эквивалентность (*pharmaceutical equivalence*) — содержание лекарственными препаратами одинакового количества одного и того же действующего вещества в одной и той же лекарственной форме, их соответствие одним и тем же сопоставимым стандартам качества и одинаковый способ применения.

Фрагментный подход к поиску лекарств (*fragment-based drug discovery*) — подход к поиску **соединения-лидера (ведущего соединения)**, обладающего сродством к конкретной биологической мишени, который основан на скрининге относительно небольшой коллекции (до нескольких тысяч) органических соединений малого размера и низкой молекулярной массы с целью выявления даже соединений, связывающихся с мишенью с относительно низким сродством. Дальнейшая оптимизация, часто требующая существенно меньшего числа итераций и учитывающая данные PCA сокристаллизатов вновь получаемых соединений с белковой мишенью (или других биофизических исследований), позволяет найти **соединение-лидер** с высоким сродством к **мишени**.

Х

Хемоинформатика (*chemoinformatics*) — междисциплинарная область химии, которая охватывает применение методов информатики для решения широкого круга химических задач, связанных с изучением

* См. перевод англоязычных терминов.

веществ, их структуры, свойств и превращений. Задачи хемоинформатики включают (но не ограничиваются таковыми) управление базами данных по химическим соединениям и реакциям, а также прогнозирование физических, химических, биологических свойств химических соединений, в частности, для **поиска новых лекарственных препаратов**.

Хемотип (*chemotype*) — термин, обозначающий в **медицинской химии** принадлежность конкретного биоактивного вещества к обособленной химической серии, характеризующейся уникальным **скаффолдом** или же уникальным типом и расположением заместителей на одном и том же **скаффолде**. Понятие хемотипа позволяет, в частности, условно выделять работу по медицинско-химической оптимизации одной биоактивной серии соединений и говорить о переносимости (или отсутствии таковой) информации о **соотношении структура—активность** с одной серии на другую.

Химическая биология (*chemical biology*) — научная дисциплина на стыке химии и биологии, в которой традиционные химические и аналитические методы, а также синтезируемые химические соединения используются для изучения и функционального изменения биологических систем.

Химическое пространство (*chemical space*) — в широком смысле: дискретный набор возможных молекул химических соединений. На практике термин часто применяется в более узком смысле для обозначения совокупности молекул, релевантной для определенной области или задачи и отражающей определенные принципы построения и граничные условия, а также многомерного пространства свойств или дескрипторов, в котором эти молекулы могут быть представлены. Менее строго химическое пространство может обозначать любую совокупность молекул, обладающих некой общностью (биологическая активность, наличие определенных структурных характеристик, общий метод синтеза и т.д.).

Химическое разнообразие (*chemical diversity*) — характеристика набора соединений (например, **виртуальной химической библиотеки**), описывающая различие их структур и/или молекулярных параметров, включая как экспериментально измеренные свойства, так и расчетные молекулярные **дескрипторы**. Мерой разнообразия обычно служат специальные расчетные индексы, вычисляемые при помощи соответствующих компьютерных алгоритмов.

Ч

Частичный агонист (*partial agonist*) — **агонист**, не способный произвести максимальную активацию определенного вида **рецепторов** независимо от количества используемого **лиганда**.

Э

Эндогенный лиганд (*endogenous ligand*) — нативное, естественно вырабатываемое клеточными системами

организма химическое соединение (низкомолекулярное или белковое), которое обладает **аффинностью** к данной **биомишени** (**рецептору**, ферменту, фактору транскрипции) и изменяет ее функциональное состояние, выполняя тем самым регуляторную функцию в организме. **Рецепторы** и ферменты часто содержат в своем названии указание на природу эндогенного **лиганда** (примеры: серотониновый **рецептор**, фарнезилтрансфераза, гистондеацетилаза).

Эудесмическое соотношение (*eudismic ratio*) — отношение **активности эутомера** к активности **дистомера**.

Эутомер (*eutomer*) — энантиомер хирального соединения, наиболее активный в определенном биологическом действии.

Эффективная доза (*effective dose, ED*) — доза соединения, которая приводит к определенному эффекту у заданного числа живых организмов в экспериментах *in vivo*. Например, полумаксимальная эффективная доза (ED_{50}) — это доза, вызывающая целевой эффект у 50% экспериментальных животных.

Эффективная концентрация (*effective concentration, EC*) — концентрация соединения, которая приводит к определенному эффекту в данной экспериментальной системе. Например, полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) — это концентрация лиганда, при которой он вызывает целевой эффект на уровне 50% от максимально возможного. Обычно этот показатель используют для оценки эффективности **агонистов** рецепторных систем.

Эффективность (*efficacy*) — параметр, характеризующий степень произведенного биологического ответа при действии терапевтического агента. Последние могут отличаться друг от друга произведенным биологическим ответом даже в том случае, когда они связываются с одинаковым количеством **рецепторов**, а их сродство к этим **рецепторам** одинаково. Эффективность — не синоним **собственной активности**. Эффективность — свойство, характеризующее способность лекарства производить биологический ответ. Удобно разделить свойства лекарства на две группы: те, которые вызывают взаимодействие с **рецепторами** (**аффинность**), и те, которые производят биологический ответ (**эффективность**). Этот термин часто используется как обозначение максимального биологического ответа, вызванного **агонистом**. В действительности не все **агонисты рецептора** способны производить биологические ответы с идентичными максимальными уровнями. Максимальный ответ зависит от эффективности связывания с **рецептором**, т.е. от каскада событий, которые, начиная от связывания лекарства с **рецептором**, приводят к наблюдаемому биологическому эффекту.

Эффективность лиганда (*ligand efficiency*) — мера энергии связывания (чаще — свободной энергии Гиббса ΔG) **лиганда** с белковой **мишенью** (например, рецептором или ферментом), отнесенной к числу неводородных атомов. Часто применяется при оценке эффективности оптимизации при **фрагментном подходе к поиску лекарств**, которая сопровождается ростом размера и молекулярной массы оптимизируемого вещества.

Я

Ядерный рецептор (*nuclear receptor, nuclear hormone receptor*) — лиганд-активируемый фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов путем взаимодействия со специфическими последовательностями ДНК. Ядерные **рецепторы** принадлежат к одному из наиболее активно используемых в дизайне лекарств типов **биомишеней**.

Перевод англоязычных терминов

А

Active transport — активный транспорт
 ADME (**absorption, distribution, metabolism, excretion**) — всасывание, распределение, метаболизм, выведение
 ADMET (**ADME/T, ADME-Tox**) (**absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity**) — всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность
 Advanced lead — продвинутое соединение-лидер (продвинутое ведущее соединение)
 Adverse effect — нежелательная реакция (действие)
 Adverse reaction — **нежелательная реакция (действие)**
 Affinity — аффинность, сродство
 Agonist — агонист
 Allosteric **binding site** — **аллостерический сайт** связывания
 Allosteric regulation — аллостерическая регуляция
 Analog-based drug discovery — дизайн на основе аналогов
 Antagonist — антагонист
 Antitarget — антимишень
 Assay — биологический тест, биотест, тест
 Autoinduction — аутоиндукция
 Avidity — способность к связыванию

В

Back-up compound — резервное соединение
 BBB — гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)
 Best-in-class — лучшее в классе
 Binding mode — способ связывания
 Bioassay — биологический тест, биотест, тест
 Bioavailability — биодоступность
 Bioequivalence — биологическая эквивалентность
 Bioisostere; non-classical isostere — биоизостер
 Biologic agent — биологический препарат
 Biological target — см. мишень
 Biomarker — биомаркер
 Bioprecursor prodrug — биопредшественник
 Biosimilar drug — биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат
 Biotarget — см. мишень
 Biotransformation — биотрансформация
 Biphasic pharmacologic compound — двойное лекарство

Blockbuster drug — лекарство-блокбастер
 Blood—brain barrier — гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)
 Building blocks — см. комбинаторный синтез

С

Carrier prodrug — пролекарство
 Carrier-linked prodrug — пролекарство
 Cascade prodrug — каскадное пролекарство
 Chemical biology — химическая биология
 Chemical diversity — химическое разнообразие
 Chemical space — химическое пространство
 Chemoinformatics — хемоинформатика
 Chemotype — хемотип
 Clinical study — клиническое изучение
 Clinical trial — **клиническое исследование (испытание)**
 Combinatorial library — комбинаторная библиотека
 Combinatorial synthesis — комбинаторный синтез
 Computer-aided drug design — **компьютерный дизайн** лекарственных веществ, компьютерное конструирование лекарств
 Computer-assisted drug design — компьютерный дизайн лекарственных веществ, компьютерное конструирование лекарств
 Cooperativity — кооперативность
 Covalent inhibitor/drug — ковалентный ингибитор, ковалентное лекарство

D

Descriptor — дескриптор
 de novo Design — дизайн *de novo*
 Dirty drug — мультитаргетный препарат
 Distomer — дистомер
 Diversity-oriented synthesis — **синтез, ориентированный на разнообразие**
 Docking — докинг, молекулярный докинг
 DOS — синтез, ориентированный на разнообразие
 Dose-response curve — кривая зависимости ответа от дозы
 Double prodrug — см. каскадное пролекарство
 Drug — лекарство
 Drug design — см. медицинская химия
 Drug developability — возможность разработки лекарственного препарата
 Drug development — разработка лекарственного препарата
 Drug discovery — поиск новых лекарственных средств
 Drug interaction — лекарственное взаимодействие
 Drug repositioning — **репозиционирование** лекарства
 Drug reprofiling — репозиционирование лекарства
 Drug repurposing — репозиционирование лекарства
 Drug targeting — адресная доставка лекарства
 Drug—drug interaction — **лекарственное взаимодействие**

Drug-likeness — подобие лекарствам
Dual action drug — лекарство двойного действия

E

EC — эффективная концентрация
ED — эффективная доза
Effective concentration — **эффективная концентрация**
Effective dose — эффективная доза
Efficacy — эффективность
Elimination — выведение
EMA (*European Medicines Agency*) — Европейское агентство лекарственных средств, агентство по оценке соответствия лекарственных препаратов требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее; является прямым эквивалентом FDA в Европе
Endogenous ligand — эндогенный лиганд
Eudismic ratio — эудесмическое соотношение
Eutomer — эутомер

F

FDA (*Food and Drug Administration*) — управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, федеральное агентство США, одно из подразделений которого (*Center for Drug Evaluation and Research*) является **основным регуляторным** органом, ответственным за одобрение новых лекарственных препаратов для клинического применения, а также за выдачу разрешений на клинические исследования лекарственных препаратов; кроме того, FDA осуществляет надзор за **результатами** применения уже одобренных препаратов с целью выявления ранее не обнаруженных нежелательных побочных явлений
First-in-class — первое в классе
Fragment-based drug discovery — **фрагментный** подход к поиску лекарств
Frequent hitter — псевдо-хит

G

Generic drug — воспроизведенный лекарственный препарат, дженерик
GPCRs — рецепторы, сопряженные с G-белками
G-Protein-coupled receptors — **рецепторы, сопряженные с G-белками**

H

Hansch analysis — метод Хэнча (Ганча)
Hard drug — жесткое лекарство
High-throughput screening — **высокопроизводительный скрининг**
Hit compound — соединение-хит
Homologue — гомолог
Homology model — модель по гомологии

Hormone — гормон
HTS — высокопроизводительный скрининг
Hybrid compound — двойное лекарство
Hydrophilicity — гидрофильность
Hydrophobic interaction — **гидрофобное взаимодействие**
Hydrophobicity — гидрофобность

I

IC₅₀ — концентрация полумаксимального (50%) ингибирования
IND — исследуемый препарат, лекарство в стадии разработки
Inhibition constant — константа ингибирования
Inhibitory concentration 50 — **концентрация полумаксимального (50%) ингибирования**
Intercalator — интеркалятор
Intrinsic activity — собственная активность
Inverse agonist — обратный агонист
Investigational new drug — исследуемый препарат, лекарство в стадии разработки
Ionotropic receptor — ионотропный рецептор

L

LD — токсическая доза
Lead compound — **соединение-лидер (ведущее соединение)**
Lead generation — генерирование соединений-лидеров (ведущих соединений)
Lead optimization — оптимизация соединения-лидера
Lead-likeness — подобие соединениям-лидерам (ведущим соединениям)
Ligand — лиганд
Ligand efficiency — эффективность лиганда
Ligand-based design — дизайн на основе структур лигандов
Lipinski rule — правило Липински
Lipophilicity — липофильность

M

Markush structure — структура Маркуша
Medicinal chemistry — медицинская химия
Metabolism — метаболизм
Metabolite — метаболит
Metabotropic receptor — метаботропный рецептор
Me-too drug — терапевтическая копия
Modulator — модулятор
Molecular docking — докинг, молекулярный докинг
Molecular graphics — молекулярная графика
Molecular modeling — молекулярное моделирование
Molecular periphery — молекулярная периферия
Molecular similarity — **молекулярное подобие (сходство)**

Molecular tool — молекулярный инструмент
 Multisource drug — **воспроизведенный лекарственный препарат**, дженерик
 Multitarget drug — мультитаргетный препарат
 Multitarget-directed ligand — **мультитаргетный препарат**
 Mutual prodrug — совместное пролекарство (см. двойное лекарство)

N

NCE (new chemical entity) — новое лекарственное вещество (лекарство, активные компоненты которого ранее не были одобрены FDA)

NDA (new drug application) — **заявка на новое лекарство**

Negative agonist — обратный агонист

Nuclear hormone receptor — ядерный рецептор

Nuclear receptor — ядерный рецептор

O

Off-target — антимишень

Off-target effect — нецелевой эффект

Orphan drug — орфанное лекарство

P

PAINS — см. псевдо-хит

Partial agonist — частичный агонист

Pattern recognition — распознавание образов

PD — фармакодинамика

Peptidomimetic — пептидомиметик

Peptoid — пептоид

Pfeiffer's rule — правило Пфайффера

Pharmaceutical alternative — фармацевтическая альтернатива

Pharmaceutical equivalence — фармацевтическая эквивалентность

Pharmacodynamics — фармакодинамика

Pharmacokinetics — фармакокинетика

Pharmacophore — фармакофор

Pharmacophoric pattern — фармакофор

PK — фармакокинетика

Potency — активность (биологическая)

Preclinical candidate — доклинический кандидат

Preclinical study — доклиническое (неклиническое) исследование

Preclinical trial — доклиническое (неклиническое) исследование

Privileged structures — **привилегированные структуры**

Prodrug — пролекарство

Pro-prodrug — каскадное пролекарство

Protein-protein interaction — **взаимодействие белок-белок**

Q

QSAR (quantitative structure-activity relationship) — количественная **связь (соотношение) структура-активность**

R

Receptor — рецептор

Receptor mapping — картирование рецептора

Retrosynthesis — ретросинтез

Rule of five — правило пяти или правило Липински

S

SAR — соотношения структура-активность

Scaffold — скаффолд

Scaffold hopping — изменение скаффолда

Scoring function — оценочная функция

Screening — скрининг

in silico Screening — виртуальный скрининг

Second messenger — вторичный мессенджер

Secondary messenger — вторичный мессенджер

Site-specific delivery — адресная доставка лекарства

Soft drug — мягкое лекарство

Structural alert — **нежелательный фрагмент химической структуры**

Structure filter — структурный фильтр

Structure-based design — **дизайн на основе структуры мишени**

T

Target — мишень

Target druggability — пригодность биомишени для разработки лекарства

Targeted covalent inhibitor — **направленный ковалентный ингибитор**

Targeted drug delivery — **адресная доставка соединения**

Template — скаффолд

Test system — тест-система

Therapeutic index — терапевтический индекс

Therapeutic ratio — терапевтический индекс

Toxic dose — токсическая доза

Transition-state analog — **аналог переходного состояния**

Twin-drug — двойное лекарство

V

Virtual chemical library — виртуальная химическая библиотека

Virtual screening — виртуальный скрининг

W

Warhead — связывающий фрагмент молекулы

X

Xenobiotic — ксенобиотик

Авторы глубоко признательны коллегам, членам Научного совета Российской академии наук по медицинской химии, за ценные замечания и советы по совершенствованию глоссария.

Список литературы

1. *Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry, IUPAC Recommendations*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin—Boston, 1998.
2. *Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry. Part II, IUPAC Recommendations*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin—Boston, 2013.
3. О. Н. Зефирова, *Основные понятия и термины медицинской химии. Учебно-методическое пособие к спецкурсам «Медицинская химия» и «Методы органической химии в создании лекарств»*, под ред. Н. С. Зефирова, Реглет, Москва, 2014, 40 с.
4. A. Gringauz, *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Work and Why*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1997.
5. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ed. C. Wermuth, Academic Press, London, UK, 2003.
6. *Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств*, Евразийская экономическая комиссия, Москва, 2017.

Поступила в редакцию 22 августа 2019;
принята к публикации 5 сентября 2019