

павернутыя да зоркі толькі адным бокам. А ёсць планеты, якія пажыраюцца родным свяцілам: відавочна, гэта не найлепшыя кандыдаты на званне двайніка Зямлі. Ці ёсць месцы, збольшага прыдатныя для пражывання на іх? У пошуках камфортных для зямнога жыцця планетай ужываюць індэкс падабенства Зямлі (*Earth Similarity Index, ESI*) - індэкс прыдатнасці планеты або спадарожніка для жыцця. Ён разлічаецца на аснове параўнання кліматычных і географічных умоваў нашае планеты з умовамі на

іншых планетах і спадарожніках. У *ESI* выкарыстоўваюць шкалу ад 0 да 1, дзе 0 – абсалютна не прыдатная для жыцця планета, а на 1 ацэненая толькі Зямля. Аднак нават высокая ацэнка планеты не гарантует яе перспектывунасці: Марс мае азначнік 0,7, але пазбаўлены атмасферы, вадкае вады і дастаткова халодны. Тым не менш астрономы разглядаюць *ESI* як адзін з асноўных інструментуаў вызначэння заселеных (або габітатных, ад лац. *habitat*) светаў. Сярод найбольш перспектывных вылучаюць:

Назва	<i>ESI</i>	Планетарны клас	Клас насельніцтва / <i>RHI</i>	Год адкрыцця
<i>Kepler-438b</i>	0.88	Зямля M-карліка	Мезапланета*	2015
<i>Gliese 667 Cc</i>	0.84	Зямля M-карліка	Мезапланета	2011
<i>Kepler-442b</i>	0.84	Зямля K-карліка	Мезапланета	2015
<i>Kepler-62e</i>	0.83	Суперземля K-карліка	Мезапланета	2013
<i>Gliese 832 c</i>	0.81	Суперземля M-карліка	Мезапланета	2014

\* мезапланетамі называюцца нябесныя целы з тэмператураю 0-50 °C на паверхні, што найбольш спрыяе складанаарганізованому жыццю

Існуе другая сістэма ацэнкі прыдатнасці – індэкс заселенасці планеты (*Planetary Habitability Index, PHI*). Ён характарызуе імавернасць існавання жыцця на планете і ўлічвае дадатковыя фактары: тып паверхні планеты (скалістая або лёдадавая), наяўнасць атмасферы і магнітнага поля, колькасць энергіі, даступнай для патэнцыйных арганізмаў (святло зоркі або прыліўнае трэнне, якое разагравае нетры), наяўнасць арганічных злучэнняў і якога-небудзь вадкага растваральніку для арганікі. Два індэксы вельмі адносныя і ўесь час удасканальваюцца. У варыятыўнасці вялікае колькасці фактараў, якія ўпłyваюць на перспектывунасць засялення планеты, яны ўпарадкоўваюць і палягчаюць пошуки найбольш гасцінных нябесных целаў.

Разуменне мноства фактараў, якія ўпłyваюць на заселенасць планетаў, – ключ да знаходжання новага дому. Наўрад ім апыненца прамерзлая планета, дзе вада на паверхні ўяўляе сабою лёд. Або вулканічны свет, пазбаўлены вады зусім. А калі ўся планета пакрытая вадою, ці можа на ёй з'явіцца развітае жыццё і ці здолее чалавецтва на ёй асвоіцца? Малаімаверна. А наяўнасць цвёрдае глебы - пакуль што адна з галоўных прыкметай біялагічнай эвалюцыі на планете. А што ж тады да трапічных планетаў садоў, як у фантазіях Кэмэрана?

Магчыма, такія светы чалавек можа знайсці і асвоіць у далёкай будучыні, аднак пытанне знаходжання настолькі біялагічна развітых планетаў застаецца пад сумневам. Пакуль нам застаецца толькі здалёк назіраць за патэнцыйнымі светамі, дзе аднойчы чалавецтва можа знайсці новы дом і галактычных суседзяў.

Пры напісанні выкарыстоўваліся навуковыя крыніцы астробіялагічнага кірунку. Ніжэй – спіс працаў, якія дапамогуць заглыбіцца ў тэму артыкулу:

«Астробиология. Очень краткое введение» Дэвид Кэтлинг 2013, ISBN 978-0-19-958645-5

«Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism» Patel, B. H., Percivalle, C., Ritson, D. J., et al. 2015, *Nature Chemistry*, 7, 301. doi:10.1038/nchem.2202.

«Superhabitable Worlds» Heller René and Armstrong John. *Astrobiology*. January 2014, 14(1): 50-66. doi:10.1089/ast.2013.1088.

«The ultraviolet habitable zone of exoplanets» R. Spinelli et al., 2023 *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, doi:10.1093/mnras2023

Спінальна-цяглічную атрафію (СЦА) называюць найбольш частаю хваробаю сярод рэдкіх. Існуюць 4 тыпы СЦА. Пры больш цяжкіх першыя сімптомы з'яўляюцца ўжо ў 3-6 месяцаў: дзіцяці цяжка трываць галоўку, дыханне частое, а плач ціхі. Калі бацькі звязраюцца да дактароў, дзіцяці робяць аналіз крыві, паводле якога вызначаюць: ген *SMN1*<sup>1</sup> мутаваны ці адсутнічае наагул. Выпрацоўванне неабходнага для выжывання бялку *SMN* у такім выпадку залежыць ад функцыянаўнія гену *SMN2*. Нястача гэтага бялку прыводзіць да разбурэння мотанейрону і паталагічнае слабасці цягліцай. Асноўная смяротная пагроза пры СЦА – дыхальная няздатнасць, да таго ж жыццё пацыента неймаверна ўскладняецца праз немагчымасць самастойна сябе аблугаўвацца.

Раней<sup>2</sup> на ўзровені клінічных даследаванняў вынеслі спробы павялічыць колькасць копіі гену *SMN2* з дапамogaю гідроксікарбаміду. Таксама была надзея на нейрапратэктарную структуру алесаксім (*oleosoxime*), што ўпłyвае на мітахондрыі. Аднак на сёння адзінны лекі, дазволеныя Кіраўніцтвам харчавання і медыкаментам (FDA), – *Zolgensma, Spinraza i Evrysdi*. *Zolgensma (onasemogene abeparvovec)* – гэта інавацыйны генназамяшчальны прэпарат. Ён уяўляе сабою рэкамбінантны адэнаасацыявы вірусны (AAV) вектар, які не рэплікуеца. Ён утрымлівае відаzmененую нуклеінавую кіслату, якая трапляе ў ядро мотанейрону чалавека і замяшчае стручаную праз мутацыю функцыю гену. Прэпарат здольны пранікнуць скроў гематаэнцефалічны бар'ер, пры гэтым не ўпłyвае на існуючу ДНК арганізму.

Эксперыменты<sup>3</sup> даказалі: крэтычна важная хуткасць пачатку тэрапіі. Мотанейроны, што з кожным момантам стручвае арганізм, немагчыма аднавіць. Да таго ж гэтыя працэсы могуць пачацца нават да нараджэння дзіцяці.

Ін'екцыя *Zolgensma* каштую задорага – каля \$ 2,5 мільёна. Два іншыя прэпараты таннейшыя, але тэрапія імі пажыццёвая. У больш як 50 краінах свету, у тым ліку ў кожнай суседній з Беларуссю пацыент мае права атрымаць тэрапію задарма. У нашай краіне прэпараты таксама даступныя, але набыць іх магчыма толькі за асабістую сродкі.

Галоўны прынцып тэрапіі СЦА – мультывектарнасць. Пратаколы<sup>4</sup> лекавання СЦА прадугледжваюць фізічную рэабілітацыю, рэспіраторнае падтрыманне,

тэхнічныя сродкі рэабілітацыі (вертыкалізатары, электракалыскі). Гэта дапамагае не толькі зрабіць тое, чаго не могуць ін'екцыі, то бок вярнуць стручаныя функцыі арганізму, але і дае шанец дачакацца ін'екцыі ўвогуле.

На жаль, у Беларусі на сёння сем' із СЦА могуць разлічваць толькі на сябе. Ім дапамагае некамерцыйная арганізацыя «Геном». Нярэдка адзіна надзей бацькоў забяспечыць нармальнае жыццё дзіцяці застасцца іншай краіна, зазвычай Польшчы: сродкі на ін'екцыю ў Беларусі сабраць надзвычай складана.

Цяпер даследуюць яшчэ адзін перспектывны прэпарат для лекавання СЦА – монакланальнае антыцела *apitegromab*<sup>5</sup>, якое блакуе актывацыю негатыўнага рэгулятара росту цягліцай – міястатыну. Гэтае рэчыва можа ўпłyваць на абездзе формы промістатыну. Пацыенты, у якіх, не зважаючы на рост бялку *SMN*, захоўваюцца дэфіцыт рухальных функцыяў, гэта можа ўратаваць. *Apitegromab* – на фінальных стадыях клінічных даследаванняў, да таго ж яго поспех выклікае інтарэс навукоўцаў да іншых інгібітараў міястатыну.

Крыніцы:

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004. PMID: 26515624; PMCID: PMC4628728.

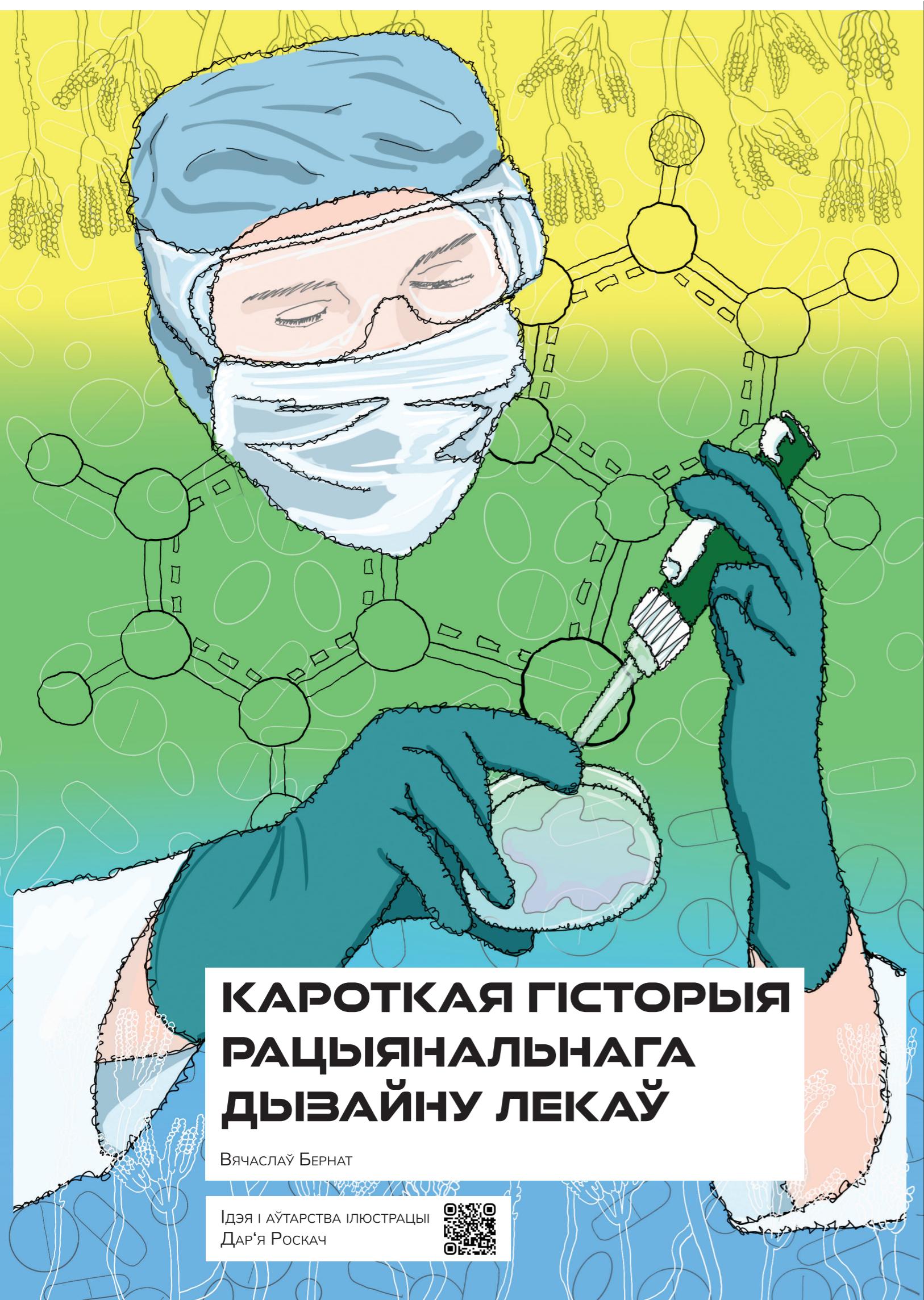
2. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, Nomikos G. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022 Nov 3;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x. PMID: 36329412; PMCID: PMC9632131.

3. Schmid A, DiDonato CJ. Animal models of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1004-12. doi: 10.1177/0883073807305667. PMID: 17761656.

4. Eugenio Mercuri, Richard S. Finkel, Francesco Muntoni and others. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. 2018; 28(2): 103-115. doi: 10.1016/j.jmd.2017.11.005.

5. Barrett D, Bilic S, Chyung Y, Cote SM, Iarrobino R, Kacena K, Kalra A, Long K, Nomikos G, Place A, Still JG, Vrishabhendra L. A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):3203-3222. doi: 10.1007/s12325-021-01757-z. Epub 2021 May 8. PMID: 33963971; PMCID: PMC8189951.





## КАРОТКАЯ ГІСТОРЫЯ РАЦЫЯНАЛЬНАГА ДЪІЗАЙНУ ЛЕКАЎ

Вячаслаў Бернат

Ідэя і аўтарства ілюстрацыі  
Дар'я Роскач



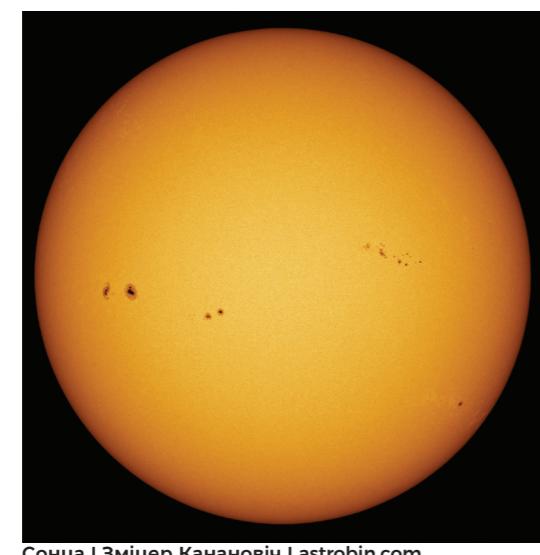
Месяц | Эміцер Канановіч | astrobin.com

найянасць пэўных хімічных элементаў. Гэта сера, фосфар, кісларод, азот, вуглярод і вадарод – асновы зямной біяхіміі. На нашай планеце 99 % масы жывога рэчыва складаецца менавіта з гэтых шасці элементаў. Вадарод і кісларод прысутнічаюць у вадзе, разам з вугляродам яны існуюць у вуглеводах і нуклеічных кілотах. У групойцы з вугляродам і вадародам азот і сера ёсць у бялках. Фосфар можна знайсці ў або адэназін-трыфосфарная кіслата (АТФ) – біялагічнай батарэйцы ўсяго жывога. Менавіта таму найянасць гэтых элементаў – адно з важных патрабаванняў для заселенасці. Тым не менш арганіка на Зямлі можа апынуцца не асабліва тыповаю для заселеных планетаў.

Не меншую ролю ў заселенасці адыгрываюць і арбіタルныя спадарожнікі планетаў: напрыклад, Месяц сваёй гравітацыяй стабілізуе нахіл зямной восі. Менавіта дзяляючы гэтаму на Зямлі назіраецца ўстойлівы клімат. Без Месяца вось планеты мянялася б стала і хаатычна, прыводзячы да зменай клімату. Такія ўмовы могуць перажыць экстэрмальныя мікраарганізмы, але не найвышэйшыя формы жыцця. Спадарожнікі могуць не толькі стабілізаваць планету, але і ўплываць на прылівы і адлівы, устойлівасць клімату, абараняць ад астэроідаў і метэарытаў. Таму знішчаць планеты, як гэта рабілі героі *Star Wars*, – вельмі небяспечны занятак.

Апошні з пералічаных фактараў – найянасць некалькіх планетаў у зорнай сістэме: Зямля застаецца ў адноснай бясцэцы за кошт моцнае гравітацыі Юпітэра, якая адцягвае на сябе метэарыты і абараняе ад бамбавання нябеснымі целамі паверхню планеты. Тэарэтычна гэта датычыць і іншых планетаў. У такім выпадку гэтыя зорныя сістэмы валодаюць вялікімі шанцамі на заселенасць. Акрамя таго, камп'ютарнае мадэляванне дэманструе: пры фармаванні Юпітэр выкідаў больш вады, чымся атрымліваў. Калі б ён быў меншы, то Зямля магла б застацца без вады на паверхні. Пры такім пазітыўным уплыве на іншыя планеты газавых гігантаў часам называюць добрымі юпітэрамі.

На момант верасня 2023 году вядомыя 5500 экзапланетаў, і спіс патаўніеца. Першыя сур'ёзныя пошуки новых планетаў пачаліся яшчэ ў канцы XX стагоддзя. Знаходкамі астрономаў у той час сталіся ў асноўным газавыя гіганты. Цяпер з дапамogaю розных метадаў знаходзяцца акіянічныя светы, газавыя карлікі і суперземлі. Ёсць планеты, заўсёды



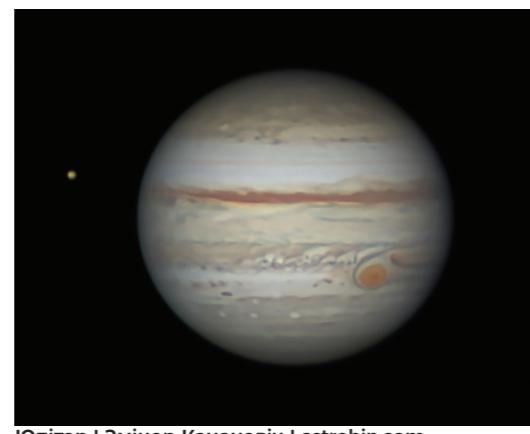
Сонца | Зміцер Канановіч | astrobin.com

перыядам жыцця – каля 10 мільярдаў гадоў. Цяпер Сонца – у сярэдзіне свайго цыклу развіцця, яна паступова павялічваецца і награваеца, каб аднойчы ператварыцца ў чырвонага гіганта. Пасля гэтага вонкавая абалонка зоркі зробіцца планетарнаю туманнасцю, а ядро – белым карлікам.

Буйныя зоркі часта валодаюць вялікім запасам рэчыва ў сабе. Аднак імавернасць з'яўлення жыцця ў іх сістэмах вышэйшаю не робіцца: часта тэрмін іх існавання закароткі нават для стады прэбіятычнае хіміі на паверхні планетаў у зоне заселенасці. Аднак зоркі гэтага тыпу ў працэсе сваёй эвалюцыі становяцца звышновымі і такім чынам бяруць удзел у стварэнні іншых касмічных целаў. Планеты з некалькімі сонцамі, як Крэматорыя, праз заўсёдную асветленасць гублялі б неабходны начны прамежак часу: гэтыя гадзіны таксама важныя для біяхімічных працэсаў, як і ўздзень. А сукупнае выпраменьванне свяцілаў, хутчэй за ўсё, зробіць такія светы стэрэйльнымі.

Згодна з некаторымі навуковымі даследаваннямі, найбольш прыдатны тып зорак для існавання жыцця – зоркі спектральнага класу *K*: меншае масы за Сонца, якія маюць больш працяглы цыкл эвалюцыі, дзякуючы чаму планеты могуць правесці больш часу ў межах іх зоны заселенасці. З улікам адносна стабільнай спектральнай свяцільнасці (зорка доўгі час выпраменьвае роўную колькасць іанізавальнай энергіі) пасля пераходу на галоўную паслядоўнасць мяркуеца, што *K*-карлікі з большай імавернасцю могуць прымаць у сябе прыдатныя для жыцця планеты, чымся Сонца ці *M*-карлікі.

Ведаючы аптымальныя характеристыкі планеты і зоркі, варта ўдакладніць яшчэ адзін фактар, які злучае паміж сабою гэтыя касмічныя целы. Гаворка пойдзе пра зоны заселенасці. Гэта вобласці вакол свяціла, усярэдзіне якіх вада можа быць у вадкім агрэгатным стане, а выпраменьванне бацькоўскай зоркі не смяротнае. Менавіта ў такіх зонах жыцця фармуеца найвялікшая колькасць жыццяздолбных планетаў. Вадкі стан вады – каталізатор жыццёвых працэсаў, на планете-тундры (як вышэй згаданы Гот) нізкая тэмпература і лёд не дадуць існаваць нават самым простым формам жыцця. Шэраг даследнікаў выстаўляе гіпотэзу пра існаванне ультрафіялетавых зонаў заселенасці. У такіх зонах, як мяркуюць аўтары, пры дастатковай інтэнсіўнасці выпраменьвання і эфектуўнай тэмпературе ад 3900К планеты атрымліваюць дастаткова энергіі для запуску абіягенетычных працэсаў узнікнення жыцця, як цыянасульфідны протаметабалізм.



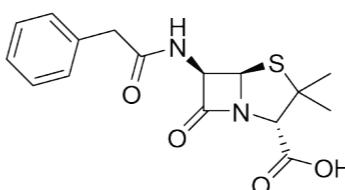
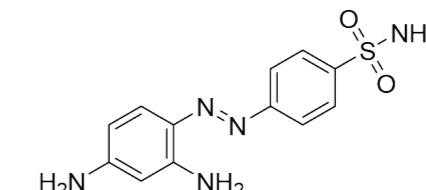
Юпітэр | Зміцер Канановіч | astrobin.com

Фармуючыся, планеты могуць міграваць, што як павышае, гэтак і зніжае іх шанцы на заселенасці. Перамяшчэнне газавых гігантаў, супастаўных памерам з Юпітэрам, бліжэй да зоркі ператварае іх у «гарачыя юпітэры». Такія планеты не могуць фармавацца на малой адлегласці ад бацькоўскай зоркі праз высокую тэмпературу. Падобная сітуацыя можа адбывацца і з планетамі кшталту Зямлі: перасоўванне з зоны заселенасці зменіць агрэгатны стан вады, колькасць атрыманай энергіі ды парніковы эффект у атмасферы. Гэта, у сваю чаргу, прывядзе да смерці ўсяго жывога.

Для ўзнікнення жыцця на планете (і стварэння спрэяльных для замных арганізмаў умоваў), акрамя вадкае вады, сонечнага цяпла і атмасфери, патрабуеца

**I**  
Напрыклад, шмат каму знаёмая гісторыя адкрыцця пеніцыліну Александрам Флэмінгам (*Alexander Fleming*) з Шатландыі ў 1928-м. Паводле легенды, ён вывучаў стафілакок у сваёй лабараторыі. Аднойчы, вярнуўшыся з адпачынку, заўважыў, што ў шалях Пэтры з калоніямі бактэрыяў завялася плесня. Яна не дала калоніям стафілакок разрасціся – з яе і быў упершынай вылучаны **пеніцылін**<sup>2</sup>. Яшчэ адзін ранні антыбіётык – прантасіл (1932) – нааугл першапачаткова распрацоўваўся як цёмна-чырвоны фарбавальнік (мал. 1а). Але ўжо ў XIX стагоддзі

#### Раннія антыбіётыкі

Фенілпеніцилін  
(1928)Прантасіл  
(1932)

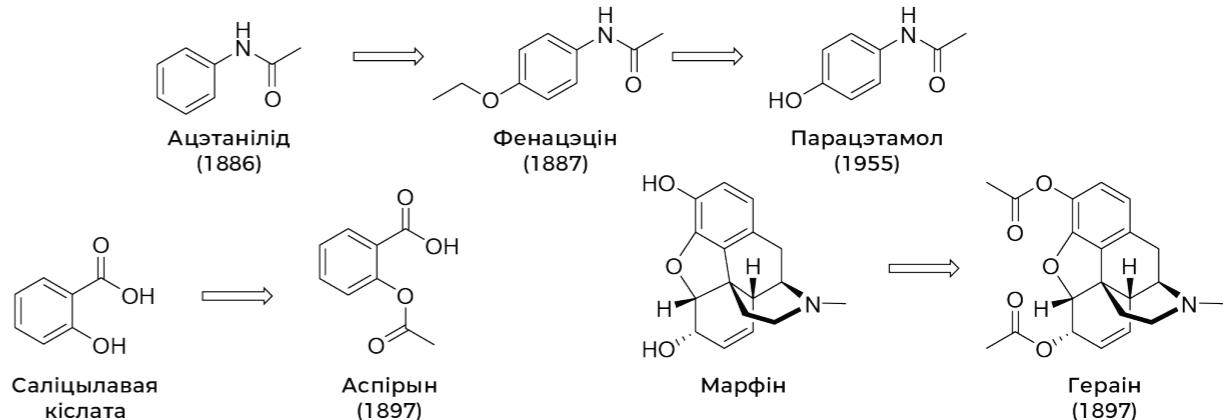
Малюнак 1а

існавалі з большага сістэмазаваныя метады скрынінгу (адбор, сартаванне) прыродных і сінтэтычных злучэнняў на карысную біялагічную актыўнасць. Гэта, напрыклад, у 1886 годзе ў вельмі простага арганічнага рэчыва – ацэтаніліду – заўважылі гарачакапаніжальную і болесуцішальную ўласцівасці. Ужо ў наступным, 1887 годзе *Bayer* выпусціў на рынок яго блізкі хімічны, але менш таксічны аналог – фенацэцін. Дзякуючы ў tym ліку яму *Bayer* і стаўся адною з асноўных фармацэўтычных кампаніяў свету. А ў 1893-м у мачы паціентаў, якія прымалі фенацэцін, знайшлі яго метабаліт – ацэтамінаfen,

больш вядомы нам як **парацэтамол** (мал. 1а). Але ў той час разуменне механізма дзеяння лекаў пакідала жадаць лепшага. Парацэтамол памылкова палічылі небяспечным, ён быў забыты больш як на паўстагоддзя і з'явіўся ў продажы ў выглядзе лекаў толькі ў 1955-м<sup>3</sup>.

Затое іншы славуты супрацьзапаленчы препарат – **аспірын** (ацэтыльсаліцылавая кіслата) – быў атрыманы *Felix Hoffmann* з таго ж *Bayer* у 1897 годзе шляхам ацэтылявання саліцылавае кіслаты – прыроднага злучэння, вылучанага з вярбовае кары (мал. 1б).

#### Эвалюцыя парацэтамолу і ацэтыляванне



Малюнак 1б

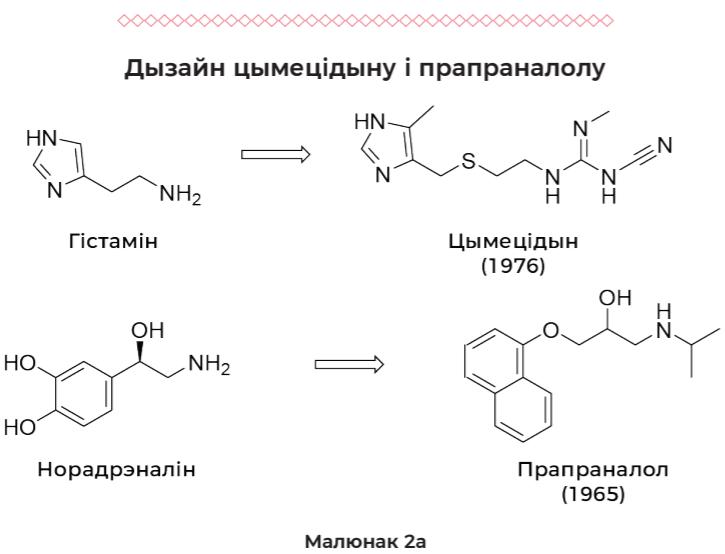
Прычым ацэтыляванне было абранае таксама не выпадкова, а з мэтаю знісіць пабочныя эффекты<sup>4</sup>, падобна да вышэй згаданага ацэтаніліду. Так што ў канцы XIX стагоддзя можна казаць пра нейкі протарацыянальны падыход да распрацоўвання лекаў.

Але такія прымітіўныя - на сучаснікі меркі - падыходы, як ацэтыляванне прыродных злучэнняў з мэтаю дасягнучы нейкага тэрапеўтычнага эффекту, часам прыводзілі да зусім адваротных і непажаданых наступстваў. Гэтак, праз ацэтыляванне прыроднага марфіну той жа Гофман у 1897 годзе - 11 дзён пасля сінтэзу аспірыну - вынайшаў звышэфектыўны сродак супраць кашлю - дыяцэтылмарфін. Ён, насуперак чаканням, аказаўся нават больш актыўны за марфін і таму атрымаў пафасную назуву - **герайн** (мал. 16). Аднак хутка высветлілася, што ён больш актыўны за марфін не толькі ў

супрацькашлевым дзеянні, але і ў выкліканні прывыкання ды фармакалагічнае залежнасці<sup>5</sup>.

Гэтак, ні пра якое разуменне механізмай дзеяння лекаў (у сучасным сэнсе) гавор-кі ў той час не ішло, бо клеткавая бія-логія і біяхімія былі яшчэ ў зародковым стане. Але відавочна, што навукоўцы пачалі разумець: хімічная структура лекавых рэчываў неяк звязаная з іх тэрапеўтычным эфектам.

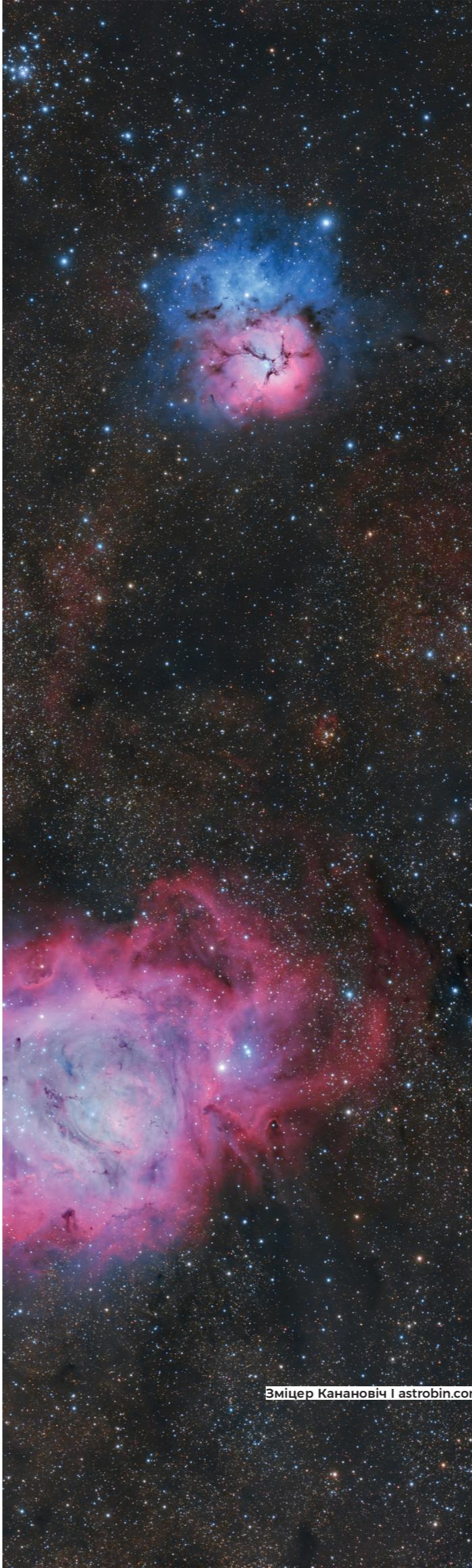
Усю першу палову ці нават дзве траціні ХХ стагоддзя адкрыццё новых лекаў кіравалася з большага тымі ж прынцыпамі, што і ў канцы XIX стагоддзя. Як правіла, лекі падобнага тэрапеўтычнага дзеяння былі падобныя і хімічнаю структурай. І шмат якія лекі былі падобны да прыродных злучэнняў, бо апошнія засталіся іх галоўнаю крыніцяю.



II

Адным з перших прыкладаў рацыянальнага дызайну лекаў у сучасным сэнсе быў цымецидын (камерцыйная назва - *Tagamet*, мал. 2а) - інгібітар выпрацоўвання кіслаты ў страўніку. Гэта першы ў свеце прэпарат, які прынёс фармацэўтычнай кампаніі прыбытак больш за \$ 1 млрд. Такія лекі цяпер называюць блакбастэрні. Цымецидын быў распрацаваны ў 1971 годзе навукоўцам брытанскага кампаніі *Smith, Kline and French* (сёння - *GSK plc*) і выйшаў на рынак у 1976-м. У аснове яго дызайну ляжала наступная логіка. Было вядома, што гістамін выклікае вылучэнне страўнікавага соку. Меркавалася, што гістамін робіць гэта праз узаемадзеянне з нейкімі спецыяльнымі бялкамі-рэцептарамі,

менавіта акtyвує іх ці, інакш кажучы, виступае іх аганістам (тэорыю рэцэптараў ужо да таго часу сфармулявалі Пауль Эрліх (*Paul Ehrlich*) і Джон Лэнглі (*John Langley*)<sup>6</sup>. Да таго ж з пачатку 1930-х ужо былі вядомыя рэчывы, якія антаганізуюць (блакуюць) дзеянне гістаміну, з якіх пазней, у 1940-х, з'явіліся першыя антыгістамінавыя супрацьальергенные лекі (антэрган, дыфенгідрамін ды інш.)<sup>7</sup>. Але яны не зніжалі вылучэння кіслаты страунікам. Адсюль вынікала, што існуюць прынамсі два тыпы гістамінавых рэцэптараў - абодва актывуюцца гістамінам, але вядомыя антыгістаміны блакуюць толькі адзін тып (яго потым гэтак і назвалі -  $H_1$ ). Таму шукаць лекі для страуніка, адштурхоўваючыся ад структуры супрацьальергенных антыгістамінавых лекаў, не мела сэнсу. Адзіна хімічнаю



Зміцер Канановіч | astrobin.com

марсіянських вулкану. На канцах лававых патокаў назіраюцца структуры, падобныя да зямных ападкавых пародаў. Магчыма, гарачыя патокі распальвалі падземныя льды, што прыводзіла да з'яўлення широкіх вадаёмаў. Тым не менш Марс застаецца чырвонаю пустэльняю, пазбаўленую любых прыкметай жыцця.

Адным з варыяントаў магчымасці жыцця могуць быць суперземлі. У рэчаіснасці такія планеты існуюць: маса гэтых гігантаў перавышае масу Зямлі, аднак яна меншая за масу Нептуну. Суперземлі адсутнічаюць у нашай сістэме і былі выяўленыя нядайна. Пакуль што дакладных крытэраў для іх няма, але калі такая планета – у зоне заселенасці і валодае падобнымі з Зямлёю харктарамі, то цалкам можа быць заселеная. Аднак вялікія памеры могуць перашкодзіць суперземлі пазбавіцца першаснай вадароднай атмасфери, і жыццё на іх не будзе магчымае.

Атмасферны пласт на паверхні і геамагнітная актыўнасць – таксама неабходныя інгрэдыенты для стварэння камфортных умоваў праходжання біяхімічных рэакцыяў ды існавання любых формаў жыцця. Акрамя таго, атмасфера калібруе перапады тэмпературы на паверхні планеты, памяняшаючы ваганні ў некалькі разоў. Створаны ёю спрыяльны парніковы эффект гэтак жа падтрымлівае ваду ў вадкім стане: на разрэджаным Марсе сярэдняя тэмпература складае прыблізна мінус 63 °C, у той час як на Зямлі – 14 °C цяпла.

Не менш важнія фактари для існавання жыцця - уласцівасці зоркі-гаспадыні і век планеты. Досыць старая планета валодае патрэбным запасам часу для фармавання і развіцця на ёй бялкоў, ліпідаў і нуклеіnavых кіслотаў - складных арганічных злучэнняў, неабходных для з'яўлення жыцця. Пры гэтым матчына свяціла павінна быць дастаткова яркім, каб планета і арганіка атрымлівалі аптымальную колькасць энергіі. Але недастаткова магутным, каб ультрафіялет не пашкодзіў малекулаў. Уласна ж зорка не павінна быць масіўная, бо кароткі тэрмін яе існавання не дасць патрэбнага запасу часу для развіцця заселенасці на планете.

Сонца – зорка спектральнаага класу G, месціцца ў галоўнай паслядоўнасці дыяграмы Гэрцшпрунга – Расэла (*Hertzsprung – Russell*). Будучы жоўтым карлікам, нашая зорка характарызуецца ашчадным выпраменяньваннем і працяглым

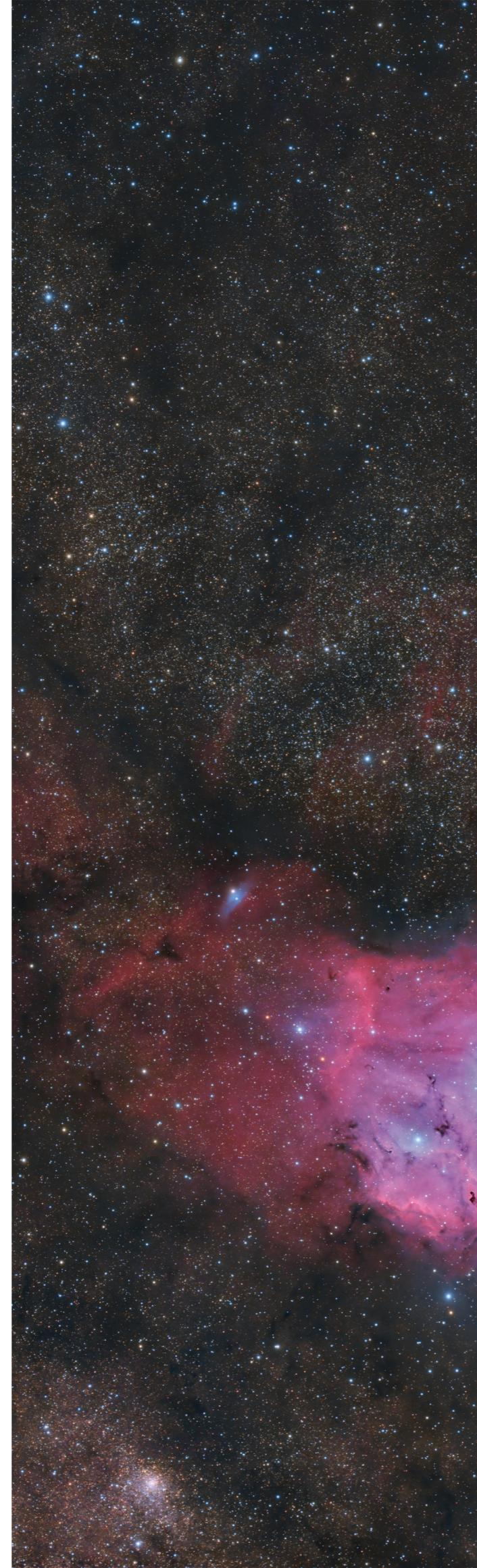
У навуковай фантастыцы - мноства планетаў, што зрабіліся домам для чалавека будучыні: ад нептуна падобных карлікаў з крываулканічнай актыўнасцю да гіганцкіх акіянічных светаў. Фанасты ўкаранілі ў поп-культуру мноства тыпай планетаў у Сусвеце: гэта і планета вечнае мерзлаты Гот (*Hoth, «Star Wars. Episode V: The Empire Strikes Back»*), трапічны рай Пандора (*Pandora, «Avatar»*), вулканічнае інферна Мустафар (*Mustafar, «Star Wars. Episode III: Revenge of the Sith»*), пустэльнае пекла Аракіс (*Arrakis, «Dune»*) і Крематорыя (*Crematoria, «The Chronicles of Riddick»*). Але на якіх з іх сапрауды чалавецтва можа знайсці прытулак ды іншапланетнае жыццё?

Наяўнасць вады і жыццёутваральных хімічных элементаў, магнітнае поле і нават прысутнасць арбіタルных спадаржнікаў - патрабаванні да заселенасці планеты, і эта не поўны спіс інгрэдыенту жыцця. Аднак якія з іх асабліва важныя? Пасправаю разбрацца.

Важны складнік - параметры планеты. Газавыя гіганты, як Юпітэр ці Сатурн, не валодаюць трывалаю паверхній і дастатковаю шчыльнасцю. Праз гэта цвёрдыя аб'екты будуць праста апускацца ў газавае цела гігана і на пэўнай глыбіні ціск верхніх пластоў знішчыць іх. Планеты-карлікі часта недастаткова вялікія, каб сваёй гравітацыяй утрымліваць атмасферу. А гравітацыя - крытычна важны фактар заселенасці: без яе выпраменяньне бацькоўскіх зорак і метэарыты знішчаць усё жывое на паверхні.

Гэтак, найболей перспектывныя варыянты, калі мы гаворым пра параметры планетаў, - планетарныя цэлы, як нашая Зямля або Марс. Але чаму тады на Марсе не знайшлі прыкметай жыцця? Найбольш прости адказ - разрэджаная атмасфера і адсутнасць магнітнага поля. Марс - тэктанічна мёртвая планета, пазбаўленая магнітасферы, праз што вада пад дзеяннем касмічнага выпраменяньня праста выпарылася. Гэта пазбавіла планету магчымасці з'яўлення на ёй складаных арганічных малекулаў і, такім чынам, жыцця. Таму планеты накшталт бязводнага Аракісу наўрад ці акажуцца гасцінныя для зараджэння жыцця і тым больш чалавецтва.

Аднак, мяркуючы з паверхневых пародаў, некалі на Марсе назіралася вулканічная актыўнасць: патокі лавы расцякаліся па паверхні і застывалі. Такі тып ландшафту засяроджаны вакол



зачэпкаю для навукоўцаў быў сам гістамін, бо ён на 100 % звязваецца са сваймі рэцэптарамі. Змяняючы па чарзе адну за адною функцыйныя групы ў структуры гістаміну, хімікам удалося стварыць аналагі, якія звязваліся з рэцэптарамі мацней за гістамін, але ўжо не мелі яго фармакалагічнага дзеяння. Яны не актывалі рэцэптараў. Тым самым не давалі гістаміну трапіць у актыўны цэнтр, каб актываваць вылучэнне кіслаты. Сёння такі механізм дзеяння называецца артастэрыйным антаганізмам (альбо ў некаторых спецыяльных выпадках - артастэрыйным адваротным аганізмам, але пакуль не будзем паглыбляцца ў фармакалагічную трусынную нару). У выніку паслядоўных зменаў структуры і вынайшлі цымецидын, які пазбавіў мільёны пацыентаў з язвай стравініка неабходнасці ў хірургічнай аперацыі<sup>8</sup>. Новы тып гістаміновых рэцэптараў, які блакаваўся цымециднам і падобнымі рэчывамі, назвалі  $\text{H}_2$ <sup>9</sup>. Пазней былі адкрытыя і  $\text{H}_3$ , і  $\text{H}_4$ -гістаміновыя рэцэптары - у 1983<sup>10</sup> і 2000<sup>11</sup> гадах адпаведна.

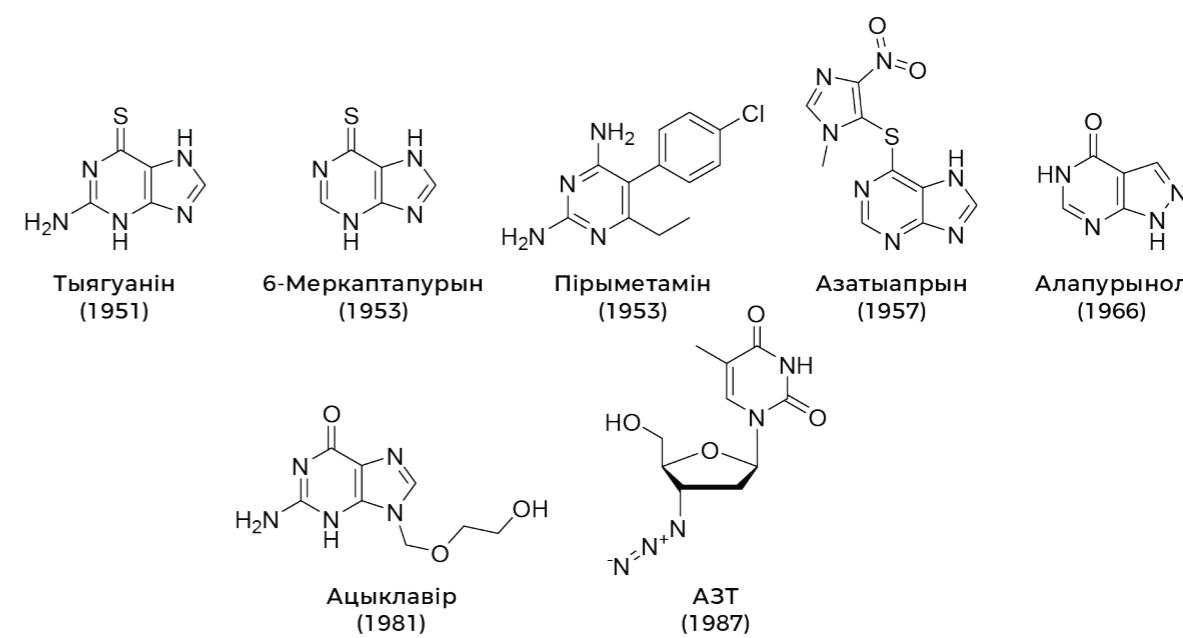
Навукоўца групай, якая вынайшла цымецидын, кіравалі Джэймз Блэк (*James Black*) і Робін Ґэнэлін (*Robin Ganellin*). Раней Блэк таксама прыкладаў руку да распрацоўвання прапраланолу - бэта-блакатара (інгібітара  $\beta_1$  і  $\beta_2$  адрэналінавых рэцэптараў, мал. 2а). У 1988-м Блэк разам з Гертрудэ Элаён (*Gertrude Elion*) і Джорджам Гітчынгсам (*George Hitchings*) былі

ўзнанаваныя Нобэлеўскаю прэміяй у галіне фізіялогіі ды медыцыны за адкрыццё прынцыпа распрацоўвання новых лекаў<sup>12</sup>.

Іншымі прыкладамі ранняга рацыянальнага дызайну лекаў можна лічыць супрацьвірусныя препараты АЗТ (зідавудзін, першыя препараты супраць ВІЧу) і ацыклавір (супраць герпесу), імунаспрэсант азатыапрын (усе тры распрацаваныя з удзелам Г. Элаён<sup>13</sup>), інгібітары ангіятэнзінператваральнага ферменту (АПФ) для барацьбы з гіпартэнзіяй: алацэпрыл, каптапрыл і зафенапрыл, препараты для лячэння лейкеміі 6-меркаптапурын і тыягуанін, супрацьмалярны піриметамін, алапурынол супраць казінцу (падагры) ды інш. (мал. 2б).

Гэтыя препараты можна лічыць першым пакаленнем рацыянальнай распрацаваных лекаў. Рэч у тым, што ўва ўсіх гэтых выпадках зыходным пунктам для дызайну былі адпаведныя біялагічныя малекулы, якія ёсць актыватарамі рэцэптараў, каферментамі ці субстратамі для ферментатыўных рэакцыяў. Напрыклад, дызайн супрацьвірусных і супрацьракавых препаратаў часта пачынаўся з структуры азоцістых асноваў нуклеіновых кіслотаў і нуклеазідаў, якія выкарыстоўваюцца для сінтэзу ДНК і РНК адмысловымі ферментамі; бэта-блакатараў - з норадрэналіну; інгібітараў АПФ - з яго натуральнага інгібітара

#### Прыклады лекаў, распрацаваных на аснове азоцістых асноваў нуклеіновых кіслотаў

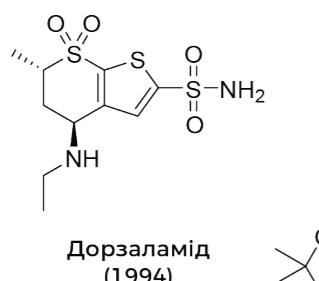


Малюнак 2б

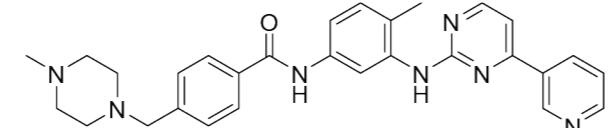
тэпратыду, вылучанага са змяінага яду<sup>14</sup> і г. д. Метады структурнага аналізу, якія існавалі ў той час, яшчэ не дазвалялі вызначаць трохмернае структуры біялагічных мішэніяў. Але біяхімічныя ланцужкі і ферменты, якія ў іх бяруць удзел, ужо ўмелі вызначаць і вывучаць. Таму лагічна было выкарыстоўваць структуру вядомых малекулаў, якія звязваюцца з мішэніямі, якія негатыўныя структуры біямалекулаў-мішэніяў.

Дарэчы, тэрмін малыя малекулы (*small molecules*) – агульнаўжываная навуковая назва любых малекулаў з малекулярнаю масаю менш за 1000 атамных адзінак<sup>15</sup>. Як правіла, яна ўжываецца ў кантэксле біялагічна актыўных малекулаў, каб адрозніць іх ад больш буйных біаполімераў (поліпептыдаў, ДНК, РНК і да іх падобных сінтэтичных аналагau).

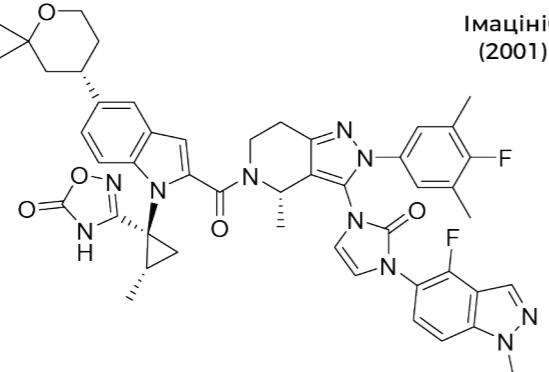
#### Прыклады малекулаў, распрацаваных праз структурны дызайн



Дорзоламід  
(1994)



Імацініб  
(2001)



Орфаргліпрон  
(2023)

Малюнак 3

#### III

Пазней, недзе да 1990-х гадоў, вельмі істотна развіліся метады рэнтгенаструктурнага аналізу бялкоў (крышталяграфія), у 2000-х – шматмерная спектраскаўпія ядравага магнітнага рэзанансу (ЯМР) біямалекулаў, а ў 2010-х – электронная крыямікраскаўпія. Гэтыя метады, у спалученні з камп'ютарным мадэльваннем, вывелі рацыональны дызайн лекаў на

З аналізу звестак, атрыманых у выніку соценъ такіх праграмаў для распрацоўвання лекаў, нарадзілася новая дысцыпліна – медычная хімія<sup>16</sup>. У агульных рысах яна вывучае – вылучае і сістэмазуе – тыя рацыональныя прынцыпы, кіруючыяся якімі можна распрацоўваць рэчывы з зададзенымі фармакалагічнымі ўласцівасцямі. Якія функциянальныя групы могуць замяніць адну ў біялагічным плане, якіх варта пазбягаць і чаму, як дасягнуць патрэбнае біялагічнае, ліпафільнае, паменшыць таксічнасць? На гэтыя ды іншыя пытанні спрабуе адказаць медычная хімія. І хоць эмпірычны перабор розных варыянтаў (хімічных групаў) дасюль застаецца вялікаю часткаю працы медычных хімікаў, прынамсі ў іх ёсьць прынцыпы, якія скіроўваюць іхны крэатыў.

## ДОМ ЗДАБЫТЫ: РЭЦЭПТ ДВАЙНІКА ЗЯМЛІ

SN

Ідэя і аўтарства ілюстрацыі  
ZMESHANYLES





pixabay.com

Клубавата-дажджавыя аблокі – апошняя стадыя разьвіцьця клубаватых аблокаў перад пачаткам іх распаду. Пры спрыяльных умовах разьвіваюцца да вельмі вялікіх вышынія. З клубавата-дажджавымі аблокамі звязаныя навальніцы, залевы, шквал, град ды іншыя небяспечныя зьявы прыроды.

#### Крыніцы:

1. О. Г. Богаткин, Г. Г. Тараканов - Основы метеорологии;
2. Д. П. Беспалов и др. - Атлас облаков;
3. [http://primgidromet.ru/news/oblaka\\_i\\_ih\\_klassifikaciya/](http://primgidromet.ru/news/oblaka_i_ih_klassifikaciya/).



Яны ўтвараюцца, калі паветра ў адным месцы прагрэтае мацней, чымся побач, і тое пачынае падымацца хутчэй. Уяўляюць сабою на небе як адну аблочынку, гэтак і вялікі збор. Ападкаў з такіх аблокаў няма. Формаю падобныя да ўзгоркаў, купалаў ці вежаў.

Першым прыкладам прэпарату, распрацаванага дзякуючы 3D-структуры мішэні, быў інгібітар карбаангідразы дорзала-мід (ухвалены да выкарыстання супраць глаўкомы ў 1994 годзе, мал. 3)<sup>17</sup>. Іншымі раннімі прыкладамі структурнага дызайну сталіся інгібітары пратэазы ВІЧ (сак-вінавір, індынавір, рытанавір і нелфінавір зарэгістраваны ў 1995, 1996, 1996 і 1997 гадах) і супрацьпухлінавы прэпарат іматыніб (*Glivec*, ухвалены ў 2001 годзе, мал. 3). Іматыніб быў першым супрацьпакавым прэпаратам, які не праста атакаваў клеткі, якія хутка дзеляцца, а спецыфічна звязваўся з групаю тыразінкіназ, што актывуецца ў ракавых клетках з пэўнаю мутацыяй (утрымліваючы гэтак званую філадэльфійскую храмасому)<sup>18</sup>. Пра амаль паўекавую гісторыю з часу адкрыцця гэтае мутацыі да стварэння *Glivec* Джэсіка Уапнэр (*Jessica Wapner*) і Робэрт Уайнберг (*Robert Weinberg*) напісалі книгу *The Philadelphia Chromosome: A Mutant Gene and the Quest to Cure Cancer at the Genetic Level*. Яшчэ адна драматычная гісторыя піянераў структурнага рацыянальнага дызайну лекаў адлюстраваная ў книзе *The Billion Dollar Molecule* Бэрты *Бэрты* *Werth*.

Аднак, нягледзячы на апісаное вышэй актыўнае развіццё медычнае хіміі ды іншых каліяфармацеўтычных дысцыплінай, росквітам фармацеўтычнай індустріі доўга лічыліся 1990-ыя. У 1996 годзе ў ЗША зарэгістравалі незвычайна вялікую колькасць прынцыпова новых лекаў – 53. Паэней гэты лік споўз да больш звычынных 20-30 новых лекаў за год і заставаўся такім да 2010-х. Шмат артыкулаў было напісаны ў спробах патлумачыць гэты феномен: як пры развіцці ўсіх галінаў навукі і росце інвестыцыяў у даследаванні і распрацоўванні хуткасця адкрыцця прынцыпова новых лекаў стагнует<sup>19-21</sup>. Няма сэнсу пералічваць усе фактары, але адным з іх дакладна была абмежаванасць тыпай біялагічных мішэніяў, на якія нацэльваліся стваральнікі новых прэпаратуў, і фармакалагічных механізмаў узаемадзеяння з імі.

Усе традыцыйныя біялагічныя мішэні можна аднесці да аднаго з наступных класаў<sup>22</sup>:

- Рэцептары, спалучаныя з G-бялком (*G protein coupled receptors, GPCR*);  
~ 50 % усіх лекаў нацэльваюцца на іх.
- Ферменты (энзімы): бялковыя кіназы, пратэазы, эстэразы, фасфатазы і г. д.
- Іонныя каналы.
- Ядравыя рэцептары (мішэні для гарманаў і стэроідных лекаў).
- Структурныя бялкі (тубулін).
- Мембранныя транспартавыя бялкі.
- ДНК.

Паводле тыпу ўзаемадзеяння з мішэнімі лекі падзяляюць на **аганісты** (умыкаючы функцыю сваіх мішэніяў) і **антаганісты** (блакуючы функцыю – такіх лекаў большасць). Безумоўна, вылучаюць мноства больш вытанчаных тыпau і аспектаў фармакалагічнага дзеяння (адваротны аганізм, супераганізм, процьма варыянтаў аластэрычнага ўзаемадзеяння і г. д.). Але можна абмежавацца двума вялікімі класамі – аганістамі і антаганістамі. Атрымліваецца, што нават з адкрыццём новых механізмаў працякання хваробы ў навукоўцу быў адносна невялікі выбар, на якія мішэні можна скіраваць выслікі ў распрацоўванні лекаў і што з гэтymi мішэніямі ўласна можна зрабіць. У літаратуры нават з'явіўся тэрмін **лекаваная мішень** (*druggable target*) – мішень, для якой уогуле магчыма стварыць ліганд, які можа зрабіцца лекавым сродкам. Але само разуменне, якая мішень лекаваная, а якая не, натуральна, засноўвалася на вядомых прынцыпах стварэння лекаў – таго самога рацыянальнага дызайну. Гэтак, метады, якія забяспечылі поспех фармацеўтычных кампаніяў у 1990-ыя, з цягам часу сталі вычэрпваць свае магчымасці (эффект пладоў, што нізка вісяць) і нават тармазіць інавацыйнасць цэлае галіны<sup>19-21</sup>.

Але з 2011-га колькасць ухваленых лекаў за год у ЗША стала зноў расці і ў 2018-м дасягнула рэкордных 59. Гэта стала магчымым утым ліку дзякуючы прынцыпова новым падыходам у распрацоўванні лекавых сродкаў: укараненню ў практику новых хімічных тыпau, новых механізмаў узаемадзеяння з мішэнімі і адпаведнаму пашырэнню спектру самых мішэніяў. За кошт чаго з'явіліся гэтыя навінкі, я напішу наступным разам.

## Спсылкі:

1. Drug Design. Wikipedia; 2023.
2. Alexander Fleming Discovery and Development of Penicillin - Landmark. American Chemical Society. <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html> (accessed 2023-08-24).
3. Brune, K.; Renner, B.; Tiegs, G. Acetaminophen/Paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions: 130 Years of Aniline Analgesics. *Eur. J. Pain* 2015, 19 (7), 953-965. <https://doi.org/10.1002/ejp.621>.
4. Sneader, W. The Discovery of Aspirin: A Reappraisal. *BMJ* 2000, 321 (7276), 1591-1594.
5. Heroin. Wikipedia; 2023.
6. Receptor Theory. Wikipedia; 2023.
7. Antihistamine. Wikipedia; 2023.
8. Tagamet Discovery of Histamine H2-receptor Antagonists - Landmark. American Chemical Society. <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/cimetidinetagamet.html> (accessed 2023-08-24).
9. Black, J. W.; Duncan, W. A.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, E. M. Definition and Antagonism of Histamine H 2 -Receptors. *Nature* 1972, 236 (5347), 385-390. <https://doi.org/10.1038/236385a0>.
10. Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C. Auto-Inhibition of Brain Histamine Release Mediated by a Novel Class (H3) of Histamine Receptor. *Nature* 1983, 302 (5911), 832-837. <https://doi.org/10.1038/302832a0>.
11. Oda, T.; Morikawa, N.; Saito, Y.; Masuho,
- Y.; Matsumoto, S. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Type of Histamine Receptor Preferentially Expressed in Leukocytes \*. *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (47), 36781-36786. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006480200>.
12. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/summary/> (accessed 2023-08-24).
13. The Nobel Prize | Women who changed science | Gertrude Elion. <https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/gertrude-elion> (accessed 2023-08-24).
14. Teprotide. Wikipedia; 2023.
15. Small Molecule. Wikipedia; 2023.
16. Medicinal Chemistry. Wikipedia; 2023.
17. Dorzolamide. Wikipedia; 2022.
18. Iqbal, N.; Iqbal, N. Imatinib: A Breakthrough of Targeted Therapy in Cancer. *Cancer Ther. Res. Pract.* 2014, 2014, 357027. <https://doi.org/10.1155/2014/357027>.
19. Advice for Future Pharma Scientists: Start Small. <https://www.science.org/content/article/advice-future-pharma-scientists-start-small> (accessed 2023-08-24).
20. Drug R&D Spending Now Down (But Look at the History). <https://www.science.org/content/blog-post/drug-r-d-spending-now-down-look-history> (accessed 2023-08-24).
21. Too Many Metrics. <https://www.science.org/content/blog-post/too-many-metrics> (accessed 2023-08-24).
22. Biological Target. Wikipedia; 2023.

А вось з высокапластаватых аблокаў, што ўзьнікаюць на цёплым фронце, могуць выпадаць абложныя ападкі. Ці, ушчыльніячыся, яны могуць перайсьці ў пластавата-дажджавыя аблокі. Яны шчыльныя і нізкія, шэрэя і значна мацней зацяняюць сонца. Выглядаюць як аднародная суцэльная смуга без прасьветаў.



flickr.com | F Delventhal

Пластаватыя аблокі зь зямлі ўспрымаюцца як аднародны слой шэрага колеру, вельмі нагадваючы туман. Звычайна закрываюць усё неба аднародна шэраю смugoю. Ападкаў з такіх аблокаў, як правіла, ніяма. Часам улетку зь іх выпадае імжа, а ўзімку - рэдкі сънег ці крупка. Пластаватыя аблокі могуць займаць вялізныя плошчы ды трывацца тýднямі. Яны здольныя надоўга пазбавіць нас сонечнага съвятла.



flickr.com | Nondefonzopoccarelli

Пераходзім да аблокаў ніжняга яруса. Іх мяжа - ад зямлі да 2 кіляметраў (*stratocumulus* - пластавата-клубаватыя, *stratus* - пластаватыя, *nimbostratus* - пластавата-дажджавыя). Складаюцца з дробных аднародных крапляў. Сонечны дыск, што прасьвечваецца скроў пластаватыя аблокі, мае выразныя абрисы. Гэтыя аблокі пакрываюць усё неба - плоскія, хмарныя.

Пластавата-клубаватыя аблокі шэрэя, складаюцца з буйных градаў (хваляў) ці камячкоў, разьдзеленых прасьветамі. Разъмяркоўваюцца ў выглядзе правільнных паралельных шэрагаў ці хваляў. Як правіла, з гэтых аблокаў ападкаў ніяма. Толькі ў асобных выпадках магчымае (надзвычайна рэдка) выпаданье слабых непрацяглых ападкаў пераважна ў халодны час году.



pixabay.com | Webentwicklerin

Яшчэ вылучаюцца аблокі вэртыкальнага разьвіцця. Яны ўтвараюцца ў ніжнім ярусе й растуць вэртыкальна высока ўверх (*cumulus* - клубаватыя, *cumulonimbus* - клубавата-дажджавыя). Зь іх пачынаецца павольны халодны фронт.

Звычайна клубаватыя аблокі ўтвараюцца зранку, удзень дасягаюць максымальнага разьвіцця, а ўвечары расьсейваюцца.