

УДК 615
ББК 52.8
Н62

Никифорович, Г. В.

Н62 От оргазма до бессмертия : Записки драг-дизайнера / Григорий Никифорович. — Минск : Дискурс, 2019. — 176 с.
ISBN 978-985-90508-1-7.

Производство лекарств — занятие прибыльное: не секрет, что доходы фармацевтических корпораций велики. В принципе, любой биохимик может схватить свой кусок этого пирога — во всяком случае, может попытаться. Григорий Никифорович рассказывает о захватывающем, но тернистом пути создания новых препаратов — от идеи до появления на аптечных прилавках. Вы узнаете, сколько времени и денег уходит на разработку лекарств, почему далеко не каждая удачная идея превращается в таблетки, каким образом виагра, задуманная как средство от боли в груди, теперь известна совсем в другом качестве, и почему скандал вокруг мельдония в конечном счете пойдет ему на пользу.

УДК 615
ББК 52.8

Научно-популярное издание

Никифорович Григорий
ОТ ОРГАЗМА ДО БЕССМЕРТИЯ
Записки драг-дизайнера

В издании использованы иллюстрации shutterstock.com

Дизайн обложки *Т. Сиплевич*
Компьютерная верстка *К. Подольцева*
Корректоры *Т. Радецкая, Е. Аземиа*

Подписано в печать 30.07.19. Формат 84×108^{1/32}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,24. Уч.-изд. л. 5,9. Тираж 3000. Заказ

12+

Частное унитарное предприятие «Издательство Дискурс».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/519 от 11.08.2017.

Ул. Гусовского, д. 10, помещение № 9 (комн. 404), 220073, г. Минск.

Заказ книг в интернет-магазине: www.labirint.ru

По вопросам, связанным с приобретением книг издательства,
обращаться в ТФ «Лабиринт»: тел. +7(495)780-00-98. www.labirint.org

Дата изготовления 30.08.19. Срок годности не ограничен.

ISBN 978-985-90508-1-7

© Никифорович Г., 2019

© Оформление. ЧУП «Издательство Дискурс», 2019

Оглавление

| | |
|--|----|
| От автора | 6 |
| Шестьсот миллионов | 7 |
| Глава 1. Познай самого себя | 13 |
| Наука о жизни | 14 |
| От молекулы к организму | 21 |
| Чем отличается доктор от хирурга | 26 |
| Глава 2. Клетка изнутри | 33 |
| Очень многобукаф | 34 |
| Давайте подражать природе | 39 |
| Глава 3. Пептиды в разных измерениях | 43 |
| Аминокислоты и пептиды | 44 |
| Пептиды и белки | 47 |
| Трехмерная молекула | 51 |
| Глава 4. Как не получить Нобелевскую премию | 59 |
| Поставили на карту | 60 |
| Салат «Брадикинин» | 69 |
| Сильней трясти надо | 77 |
| Глава 5. Превратить пептид в лекарство | 85 |
| Под вечер запели гормоны | 86 |
| Дизайн первых ласточек | 92 |
| По волнам драг-дизайна | 99 |

| | |
|---|-----|
| Глава 6. Половинки пары | 109 |
| Самая интересная конформация | 110 |
| Наконец-то рецепторы | 114 |
| Опять семерка | 119 |
| Теоретики с топором | 126 |
| Концепция не сдаётся | 131 |
| Глава 7. От идеи до лекарства | 143 |
| Финансисты и энтузиасты | 144 |
| Свое собственное лекарство | 152 |
| Но это еще не все | 160 |
| Шестнадцать процентов бессмертия | 169 |
| Приложение. Лауреаты Нобелевской премии, упомянутые в книге | 174 |
| Благодарности | 176 |

Дизайнер веществ и препаратов (драг-дизайнер) — специалист, создающий и конструирующий новые вещества, лекарственные формы и препараты. Драг-дизайн (*drug* — «лекарство», *design* — «конструирование») — это направленная разработка новых лекарственных препаратов с заранее заданными свойствами.

Информационный сайт «Поступи онлайн»

(<https://postupi.online>)

От автора

Все концепции, гипотезы и факты, обсуждаемые в этой книге, представлены хоть и абсолютно достоверно, но исключительно с точки зрения автора. Возможно, допустимы и иные их трактовки; однако автор руководствовался главным образом своими собственными научными интересами в области молекулярной биофизики и драг-дизайна пептидов и опытом своей многолетней работы как в Советском Союзе, так и в Соединенных Штатах Америки. С учетом этого обстоятельства и следует воспринимать содержание книги. А ее литературные достоинства — если читателю удастся их обнаружить — тем более целиком на совести автора, рискнувшего написать о науке без «звериной серьезности».

Шестьсот МИЛЛИОНОВ

Самое известное лекарство современности — это, конечно, виагра, последняя надежда мужчин сохранить если не превосходство, то хотя бы самоуважение в мире, отданном на растерзание женщинам. *«О дайте, дайте нам виагру, мы свой позор сумеем искупить»*, — поет бард Тимур Шаов, и он прав.

В первом же раунде клинических испытаний вещества, которое стало впоследствии виагрой, фармацевтическая компания «Пфайзер» столкнулась с необычной ситуацией. Несколько десятков мужчин из числа подопытных наотрез отказались возвращать неиспользованные излишки этого вещества, когда испытания были приостановлены. А после официального выхода виагры на рынок лекарств в США — это случилось двадцать лет назад — за первые три месяца было выписано два миллиона девятьсот тысяч рецептов на «голубую таблетку».

В 2017 году доходы «Пфайзера» от продажи виагры уменьшились: они составили всего миллиард двести миллионов долларов по сравнению с периодом 2008–2013 годов, когда каждый год приносил до двух миллиардов. Потом исключительные права компании на виагру закончились, но таблеток меньше не стало — во множестве появились лекарства-конкуренты и даже подделки. В целом

компания уже заработала на виагре не менее двадцати пяти миллиардов. Спрос на виагру продолжается: по некоторым оценкам, *эректильной дисфункцией* — ослаблением эрекции полового органа — в той или иной степени страдают около 30 процентов мужчин. Правда, трудно определить, кому из них действительно без лекарства не обойтись, а кто просто хочет подстраховаться. Например, в личных вещах Удама и Куся, сыновей Саддама Хусейна, вместе с пачками долларов нашли упаковки с таблетками виагры — а ведь наследникам не было еще и сорока.

История открытия виагры часто излагается как образец успешного драг-дизайна. В ней содержатся все его компоненты: разумная биологическая идея в основе, удачный выбор исходного химического соединения, кропотливая работа по его оптимизации, сенсационные результаты клинических испытаний, получение патентов и разрешений на применение лекарственного препарата, налаживание массового производства и продаж и — наконец — заслуженные феноменальные прибыли. Более яркий пример того, что на теперешнем русском языке называется *саксесс стори*, найти трудно — и поэтому есть надежда заинтересовать читателя кратким эссе о виагре как *тизером* (еще одно хорошее русское слово) книги о драг-дизайне.

Разумной биологической идее предшествовали разумные коммерческие соображения: чуть ли не самым распространенным недомоганием человеческого организма является боль в груди, вызываемая стенокардией. Болезнь эта связана с ухудшением кровообращения в коронарных сосудах, снабжающих кровью мышцы сердца. Лекарственные средства, вызывающие увеличение потока крови в сосудах, могут получить широкое применение и, соответственно, принести значительные доходы.

Биологическая же идея основывалась на давно известном свойстве химических соединений с участием азота облегчать боль при проблемах с сердцем. Учредитель самой престижной научной награды Альфред Нобель всю жизнь болел стенокардией, но, когда врачи посоветовали ему принять нитроглицерин, вещество, содержащее азот, он отказался — ведь тот же самый нитроглицерин был главным составляющим изобретенной им взрывчатки. Нитроглицерин до сих пор используется в медицине; но механизм действия азотистых соединений на сердечно-сосудистую систему выяснился сравнительно недавно.

Расслабление стенок кровеносных сосудов — отчего и усиливается кровообращение — вызывает не сам нитроглицерин, а выделяемая им окись азота. Но тоже не прямо: она активирует фермент, ответственный за синтез другого соединения, которое, собственно, и взаимодействует со стенками сосудов. В свою очередь, это соединение распадается под действием еще одного фермента; если заблокировать его действие, распад можно замедлить. Соответственно, стенки сосудов останутся расслабленными и поток крови через них останется увеличенным.

Таким образом, задача драг-дизайнеров прояснилась: им предстояло найти химические соединения, эффективно блокирующие этот последний фермент. Взяв за основу природную молекулу, непосредственно взаимодействующую с ним в организме, химики принялись за ее модификацию, синтезирував сотни соединений и проверив их способность блокировать различные виды этого фермента. Одно из соединений оказалось особенно успешным — ему присвоили код УК-92480 и, проверив, что оно не ядовито, передали в клинику для испытания на добровольцах.

А дальше случилась та самая неожиданность. Болей в груди УК-92480 не ослаблял, но зато эрекция

у здоровых мужчин-добровольцев улучшилась. Испытания свернули и стали проверять новый эффект в лаборатории. Был построен специальный прибор, «искусственный мужчина», состоящий из набора пробирок с нейтральным раствором, в каждую из которых помещался образец мышцы, взятой из половых органов мужчин-импотентов. Когда через образцы пропускали слабый электрический разряд, имитирующий нервный импульс, вызывающий эрекцию, ничего не происходило. Но при добавлении в раствор некоторого количества УК-92480 сосуды в мышечных тканях расширились — как и должно быть при эрекции.

Последующие клинические испытания УК-92480 (к тому времени он назывался *силденафил*) были уже направлены на лечение эректильной дисфункции. Результаты оказались более чем удовлетворительными: по расслабленным сосудам кровь направлялась в мышцы, они набухали и становились твердыми, обеспечивая желаемый эффект. Лекарство вызывало эрекцию достаточно быстро, менее чем за полчаса, и продолжалась она от часа до четырех часов — тоже вполне достаточное время. При этом его можно было принимать как таблетку, и побочных эффектов не наблюдалось.

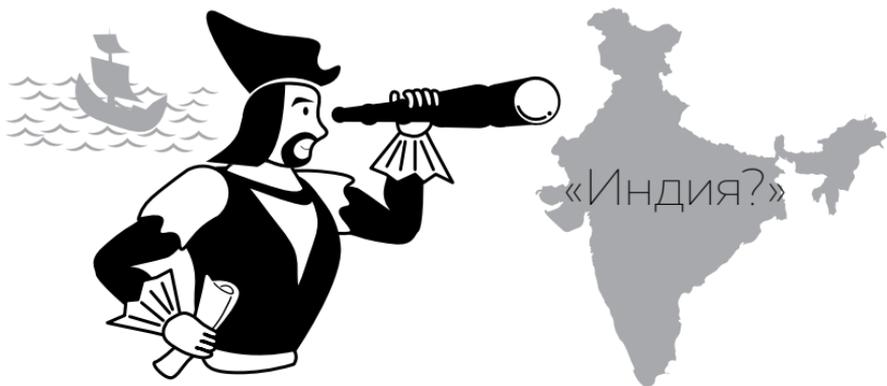
Теперь следовало разобраться с юридической стороной дела. Патенты на силденафил как химическое соединение уже были получены; за ними последовали другие. Прежде всего патент на применение силденафила для лечения стенокардии: а вдруг конкуренты все-таки найдут способ усовершенствовать процедуру и добьются положительного результата. Далее патенты на технологию промышленного производства лекарства — а синтез исходной молекулы был довольно сложным. И наконец, патенты на лечение виагрой (название появилось на этом этапе)

расстройства эрекции. Последним шагом стало получение разрешения на продажи виагры в США — оно было получено за рекордные шесть месяцев.

«У победы тысяча отцов, а поражение всегда сирота» — знаменитая фраза оказалась верной и на этот раз. Победа виагры была оглушительной, и журналисты сразу же стали выяснять, кого именно следует называть «отцом виагры». Но авторов патентов, связанных с виагрой, было несколько десятков, и поиск запутался до такой степени, что один из кандидатов в «отцы» вынужден был заявить: *«Я ничего не могу сказать по этому поводу. Обратитесь в пресс-офис “Пфайзера”»*. Официальное же заявление фирмы звучало так: *«Жизнь может показаться несправедливой, но всем им платили за работу на компанию, и их изобретения принадлежат компании. В разработке этого лекарства принимали участие буквально сотни сотрудников “Пфайзера”. Нельзя указать, скажем, на каких-то двух человек и сказать, что именно они породили виагру»*.

И все же, как видно из этой истории, судьба не так уж несправедлива к драг-дизайнерам. Они получают редкую возможность принимать участие в увлекательной деятельности, обещающей настоящее наслаждение красотой интеллектуальных построений и радость открытий. Причем открытий неожиданных, как у Колумба: искал Индию, а нашел Америку, хотел помочь мышцам сердца, а укрепил совсем другой орган... Драг-дизайнеры находятся на самом переднем краю химии и биологии. Но в то же время они не оторваны от реальной жизни, ведь результаты их усилий непосредственно влияют на здоровье и самочувствие людей, причем иногда — во всем мире.

По недавней журналистской оценке, за время своего применения виагра уже вызвала около пяти миллиардов



По наитию дую к берегу... Ищешь Индию — найдешь Америку!

Андрей Вознесенский

оргазмов; увы, цифра эта явно завышена. На самом деле по методике тех же журналистов расчет должен быть таким: двадцать пять миллиардов долларов дохода «Пфайзера» — это около миллиарда «голубых таблеток» по тогдашним ценам. Допустим, из них сработала только половина — полмиллиарда. А оргазм при полноценном совокуплении испытывают, по данным медицины, четыре пятых мужчин и треть женщин — то есть несколько менее шестисот миллионов человек. Поменьше; но даже шестьсот миллионов оргазмов — немалый подарок человечеству от драг-дизайнеров.

Глава 1

Познай самого себя

Наука о жизни

Молодыми — даже юными — студентами-первокурсниками физфака мы восхищались физикой, наукой, которая была тогда в расцвете. Она покорила космос, расщепила атомное ядро и подбиралась к основам строения материи. *«Только физика — соль, остальное все — ноль»*, — провозглашала наша студенческая песня, и мы радовались предстоящему приобщению к этой самой динамичной из наук. О том, что стремительное развитие физики подходит к концу, мы даже не подозревали. И почти ничего не знали об уже начавшейся к тому времени революции в биологии, которой суждено было определить направление научного прогресса на десятилетия вперед и в которой некоторым из нас посчастливилось принять участие.

Максима «Познай самого себя» приписывается древним грекам. Ясно, что в те времена в первую и единственную очередь имелось в виду осознание человеком себя самого как носителя определенной нравственной сущности. Люди мало задумывались о себе как о возможных объектах естествознания. Да и естествознанию было не по силам такое исследование: сохранилось одно из тогдашних определений понятия «человек» — двуногое существо без перьев с плоскими и широкими ногтями.

Лишь много веков спустя началось постепенное понимание человека как организма, биологической единицы. И, следовательно, объекта для изучения методами биологии — науки о живом.

Биология принципиально отличается от физики или химии тем, что ее главной чертой является... история. Правда, в биологии она называется особым термином «эволюционный процесс», но суть от этого не меняется. Действительно, для понимания устройства и действия дверного замка, телевизора или даже сверхсовременных компьютерных *девайсов* (велик и могуч все-таки русский язык!) вовсе не обязательно знать историю их создания. А вот понять самые элементарные способы организации работы живого организма без учета истории его происхождения попросту невозможно. Логика построения «механизмов» и «приборов», относящихся к живой природе, отличается от традиционной логики инженера или конструктора. Дело в том, что в них слишком много деталей вроде бы лишних, ненужных для конкретной функции, которую выполняет сегодня данный живой «механизм». Но не для той, которая была важна для него вчера и, возможно, будет важна завтра; а как раз сохранение «традиций» прошлого и борьба за выживание в неизбежно изменяющемся будущем и есть самая характерная черта живого.

Ибо все живое на Земле существует под постоянным давлением эволюционного процесса. В наследственной линии любого организма за века развития обязательно произойдут какие-нибудь изменения, которые послужат либо процветанию его потомков, либо ухудшению перспектив их дальнейшего существования. Происходит это потому, что некоторые изменения наследуются, передаются потомству и закрепляются — если, конечно, столкновение

с окружающей средой позволит выжить организмам с такими изменениями. Так, скажем, приобретенная когда-то маскировочная окраска зайца — серая или белая — дала возможность этому симпатичному зверьку благополучно продержаться до наших дней. Между тем, если бы у кого-то из зайцев появлялась в прошлом ярко-красная или ультрамариновая шерстка, носители этого признака были бы немедленно выловлены разнообразными любителями зайчатины и не успели бы оставить цветное потомство. Что ж, за оригинальность приходится платить: вспомним о горестных судьбах белых ворон.

Процесс закрепления тех или иных изменений, передающихся по наследству, носит название естественного отбора. Теория естественного отбора была предложена великим натуралистом XIX века Чарлзом Дарвином на основе сопоставления огромного количества данных о различных организмах. Дарвин разработал также эволюционную концепцию происхождения биологических видов друг из друга — через сохранение признаков, отобранных внешними условиями.

Идея эта была встречена в штыки многими — и в первую очередь церковью, поскольку, как казалось, эволюционная теория может поставить под сомнение само существование Бога. В самом деле, официальная теология признает лишь пять доказательств бытия Божьего. Шестое доказательство, сконструированное Иммануилом Кантом, церковная наука отвергла (как правильно предупреждал философа за завтраком булгаковский Воланд: «Над вами смеяться будут»). Разобраться в этих теологических и философских доказательствах трудно; но есть еще один простой довод, очевидный для каждого. Легко заключить, что окружающая нас живая природа представляет собой настолько сложную систему, что сама ее сложность служит иллюстрацией

или даже доказательством Божественного умысла. Ведь и вправду трудно поверить, чтобы все эти тычинки, пестики, когти, крылья, жабры и прочие тысячи органов растений и животных образовались, а главное, функционировали согласованно самопроизвольно, а не по точному плану, составленному Создателем.

Надо сказать, что сторонники креационизма (от английского *creation* — «создание») до сих пор активно борются с приверженцами эволюционной теории, причем иногда — с помощью государственной юридической системы. В начале двадцатых годов прошлого века в американском штате Теннесси был принят закон, запрещающий преподавать дарвинизм в школах, финансируемых штатом. Тамашные борцы за свободу слова (на эволюцию им было наплевать) уговорили учителя Джона Скоупса нарушить этот закон, а местного прокурора — подать на него в суд. Учитель был приговорен к штрафу в сто долларов, и суд над Скоупсом в городе Дейтоне в 1925–1926 годах стал всемирно известен как «обезьяний процесс». Впоследствии Верховный суд штата отменил приговор, придравшись к мелочи: штраф не был утвержден присяжными, а был назначен судьей, который не имел права назначать штрафы свыше пятидесяти долларов.

Самое смешное, впрочем, то, что Дарвин, будучи человеком глубоко верующим, никогда не утверждал, что биологические виды **возникли** сами по себе. Он говорил о переходах из одного вида в другой, но не о том, что (или Кто) был причиной их первоначального возникновения. Ведь, изучая природу, живую или неживую, наука не задает вопрос «почему» — она спрашивает лишь, «как это устроено».

Живая природа постоянно изменяется, и, по Дарвину, полезность каждого следующего изменения проверяется строжайшим контролем естественного отбора. Уже по одному лишь термину «отбор» можно предполагать, что процесс эволюции носит направленный характер, имеет какие-то заранее определенные цели. Однако это положение, к которому склонялись многие основатели эволюционной теории, до сих пор не удалось подтвердить: очень трудно определить признак, по которому один вид можно поставить выше другого на эволюционной лестнице. Человек — царь природы, потому что он обладает интеллектом, связанным с физиологическими функциями головного мозга; но мозг слона по весу, объему и площади своей коры далеко превосходит мозг человека. Самый успешно выживающий биологический вид должен вроде бы накопить наибольшее количество биомассы на единицу площади Земли; и такой вид есть — земляные черви. Наконец, возможность ядерной войны заставляет подумать о том, какой из знакомых нам организмов больше других устойчив к радиации: оказывается, это тараканы. А поскольку будущее непредсказуемо — по крайней мере для нас, не для Господа, — заранее неизвестно, какие свойства, приобретенные в ходе эволюции, будут особенно полезными в дальнейшем.

Случайный характер эволюции, в свою очередь, тесно связан с механизмом, за счет которого она осуществляется. Его детали стали известны сравнительно недавно, хотя первые догадки появились еще при жизни Дарвина и название новой науки — «генетика» — впервые прозвучало уже тогда. С возникновением этой науки тесно связано имя Грегора Менделя, которого наша родная советская печать сначала именовала «австрийским монахом-ре-

акционером», а потом «чешским исследователем» (тоже пример своеобразной эволюции). В старинных стенах монастыря в городе Брно стоит скромный памятник Менделю, а рядом — заботливо восстанавливаемые грядки горошка. Именно при изучении этого растения никому не известный тогда монах открыл первые количественные законы наследования признаков от поколения к поколению. Затем немец Август Вейсман и американец Томас Морган обосновали представление об особом наследственном веществе, устойчивость которого на протяжении веков эволюции и дает возможность сохраниться тому или иному признаку. А вслед за ними в тридцатые-сороковые годы прошлого столетия генетикой всерьез занялись многие ученые во всем мире. В том числе и в СССР — до тех пор, пока в 1948 году сессия Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук (ВАСХНИЛ) не разгромила отечественную генетику как идеологически вредную прихлебательницу закордонного «менделизма-вейсманизма-морганизма».

Кстати говоря, ближайший сотрудник Т. Моргана, один из основателей радиационной генетики Герман Мёллер, в тридцатые годы увлекся идеями социализма и переехал на работу в Советский Союз, где был избран членом-корреспондентом Академии наук. Он руководил лабораторией в Институте генетики до 1938 года, когда из-за угрозы возможного ареста ему пришлось покинуть СССР. В 1946 году Мёллер получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Сессия ВАСХНИЛ его потрясла — он направил Академии наук письмо с отказом от звания члена-корреспондента и был его немедленно лишен. Восстановлен в этом почетном звании он был лишь в 1990 году — через двадцать три года после кончины.

Современный вид эволюционная теория приобрела в пятидесятые годы, когда «наследственное вещество» Вейсмана и Моргана удалось не только точно определить химически, но и «увидеть» с помощью рентгеноструктурного анализа, позволяющего различить положения отдельных атомов в молекуле. Этим веществом оказались *нуклеиновые кислоты* — химические соединения, представляющие собой длиннейшие полимерные цепочки, составленные из мономерных единиц, которые называются *нуклеотидами*. Впрочем, о них не раз будет говориться в дальнейшем.

А пока буквально в нескольких словах и весьма приблизительно очертим сегодняшнее понимание элементарного шага эволюционного процесса: по каким-то причинам происходит точечная *мутация*, то есть замена одного нуклеотида другим. В результате изменяются другие молекулы, например *белки*, которые непрерывно синтезируются в организме. Из-за этого те или иные функции организма претерпевают изменения, которые либо идут на пользу организму и его потомкам, либо приводят к их гибели.

Еще раз подчеркнем случайность мутаций. Замены нуклеотидов в цепи или их повреждения могут быть связаны с внешними причинами — например, с воздействием некоторых химических веществ или значительных доз радиации, однако могут возникнуть и как бы самопроизвольно, поскольку основания для этого нам пока неизвестны. Но, конечно, далеко не всякая мутация влечет за собой эволюционные последствия: в подавляющем большинстве они нейтральны.

В наши дни описание эволюционного процесса — основы основ биологии — проводится почти исключительно на молекулярном уровне. Это означает, что если

раньше вопрос о месте организма в эволюционном ряду решался благодаря сопоставлению, например, особенностей скелета, то теперь та же информация может быть получена при изучении химического строения молекул белков разных организмов. И, надо отметить, оба подхода действительно дают весьма сходные результаты. Иными словами, современная биология невозможна без биологии молекулярной.

От молекулы к организму

Блез Паскаль, провинциальный дворянин, живший во Франции семнадцатого века, был бесспорным гением. Он заложил основы математического анализа, теории вероятностей и проективной геометрии; установил законы гидростатики; изобрел и построил механическую счетную машину, прообраз арифмометра. Однако более всего он был философом, страстно желающим понять природу — и человека в ней. Уже будучи тяжелобольным, незадолго до смерти (он умер в тридцать девять лет) Паскаль писал о том, что человек — самая ничтожная былинка в природе, но былинка думающая, сознающая себя, и в этом его преимущество перед окружающей Вселенной. Предвидел он и будущие пути изучения живой материи — от организма до его мельчайших частей:

«Но, чтобы увидеть другое столь же удивительное чудо, пусть он исследует один из мельчайших известных ему предметов. Пусть в крошечном теле какого-нибудь клеща он рассмотрит еще мельчайшие части, ножки со связками, вены в этих ножках, кровь в этих венах, жидкость в этой крови, капли в этой жидкости, пар в этих