

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-
ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ З
ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ» ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР» ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

Дніпро УДХТУ 2022

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-
ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ З
ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ» ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР» ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

**Затверджено на засіданні кафедри
технології органічних речовин та
фармацевтичних препаратів
Протокол №15 від 29. 06. 2022**

Дніпро ДВНЗ УДХТУ 2022

Методичні вказівки до лабораторних робіт з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація» //Укл. Крищик О.В. – Дніпро: УДХТУ, 2022. – 33 с.

Укладач: О.В. Крищик, канд. хім. наук

Відповідальний за випуск О.В. Харченко, д-р. хім. наук.

Навчальне видання

Методичні вказівки для лабораторних робіт з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація»

Укладачі: КРИЩИК Оксана Володимирівна

**Редактор Л.М. Тонкошкур
Коректор Л.Я. Гоцуцова**

Підписано до друку . Формат 60х84 1/16. Папір ксерокс. Друк різнограф. Умов. друк. акр. 2,71. Облік.-вид. акр. 2,78. Тираж 50 прим. Зам. № . Свідоцтво ДК №303 від 27.12.2000

УДХТУ, 49005, м. Дніпропетровськ-5, просп. Гагаріна, 8.

Видавничо-поліграфічний комплекс ІнКом Центру

Зміст

Передмова	5
Лабораторна робота 1	6
Тема: Прогнозування спектру біологічної активності потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою програми PASS	6
Лабораторна робота 2.	16
Тема: Прогнозування токсичності сполук за допомогою програми GUSAR	16
Лабораторна робота 3	20
Тема: Оптимізація геометрії молекули потенційного АФІ в програмному пакеті ArgusLab 4.0.1 ...	20
Лабораторна робота 4	24
Тема: Визначення потенціальної лікувальної дії біологічно активних сполук за допомогою використання «drug-like» характеристик. Перевірка сполук на відповідність критеріям Ліпінського.	24
Список літератури	32

Передмова

Лабораторні роботи з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів», яка входить до циклу вибіркових компонентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» другого освітнього рівня – магістр, формують у студентів навички до проведення наукових досліджень з розробки нових лікарських препаратів та передбачення фармакологічної активності.

Лабораторна робота 1

Тема: Прогнозування спектру біологічної активності потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою програми PASS

Мета роботи: за допомогою програми PASS провести прогнозування спектру біологічної активності

Теоретичні відомості, необхідні для виконання роботи

Програмний засіб (ACD/ChemSketch (Freeware)) – аплет (програма, яка завантажується разом із веб-сторінкою), призначений для створення двовимірних хімічних структур.

Його створено Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs) та розміщено на сайті компанії <http://www.acdlabs.com/resources/freeware> повністю безкоштовно. У 1995 році була випущена перша версія ACD/ChemDraw. В інтерфейсі MarvinSketch присутні пункти меню, окремі команди якого дублюються кнопками, а також пункти меню та інструменти, які не використовуються у конкретній базі даних.

Сьогодні пошук нових ліків переважно ґрунтується на скринінгу *in vitro* величезних масивів хімічних речовин відносно порівняно невеликої кількості необхідних видів біологічної активності (macromolecular targets). Властивості виявлених базових структур (lead compounds) надалі оптимізуються завдяки синтезу і дослідженню великої кількості їх аналогів. При цьому багато видів біологічної дії, які властиві досліджуваним речовинам, але є “побічними” відносно обраного напрямку досліджень, залишаються не вивченими. До спектра біологічної активності належить уся сукупність фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії і видів специфічної токсичності, які речовина може проявити при взаємодії з біологічними об’єктами. У межах такого визначення абстрагуються від багатьох факторів, що впливають на кількісні характеристики біологічної активності (об’єкт, доза, шлях введення тощо), та розглядають біологічну активність як “внутрішню” властивість речовини, яка проявляється за відповідних умов в експерименті або клініці. При цьому біологічну активність визначають лише якісно (наявність / відсутність), що, звичайно, є доволі грубим описом реальної ситуації, але в межах такого наближення в аналітичних і прогностичних цілях можна використовувати нагромаджений впродовж багатьох років значний обсяг інформації про біологічно активні сполуки.

Пошукова система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) базується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з навчальної вибірки, що містить понад 45000 різноманітних біологічно активних сполук (субстанції відомих лікарських препаратів та фармакологічно активні речовини), яка постійно поповнюється новою інформацією як із публікацій в науковотехнічній літературі, так і з численних баз даних.

Хімічна структура представлена в PASS у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms), які мають універсальний характер і з достатньою точністю описують різноманітні залежності “структура-властивість”.

Математичний алгоритм системи PASS, відібраний цілеспрямованим аналізом і порівнянням ефективності для вирішення подібних завдань великої кількості різних методів, забезпечує 155 отримання стійких у статистичному сенсі залежностей “структура-активність” і, відповідно, результатів прогнозу. Останні отримують у вигляді списку назв ймовірних видів активності з попередніми оцінками ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1 і розраховуються незалежно за підвибірками активних і неактивних сполук, і тому їх сума не дорівнює одиниці. P_a та P_i інтерпретуються як оцінки міри приналежності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно або як оцінки похибок першого і другого роду. Що більшою для конкретної активності є величина P_a і що меншою є величина P_i , то більший шанс виявити цю активність в експерименті. Використання PASS для вирішення практичних завдань підтверджено численними експериментами.

Хід роботи

1. Візуалізація молекулярних структур біологічно активних речовин за допомогою редактора *Marvin Sketch*

Побудова формули

Щоб помістити атом на поле, або оберіть його на панелі інструментів атомів, або введіть його хімічний символ і помістіть його на поле, клацнувши лівою кнопкою миші.

Щоб намалювати одинарний зв'язок, натисніть кнопку «Одинарний зв'язок» на панелі інструментів «Інструменти» та помістіть одинарний зв'язок на полотно. Можна вибрати інші типи зв'язку, які відрізняються від одинарного зв'язку за замовчуванням. Щоб вибрати інший тип, просто відкрийте список, що розкривається, натиснувши кнопку (Рис. 1.1).

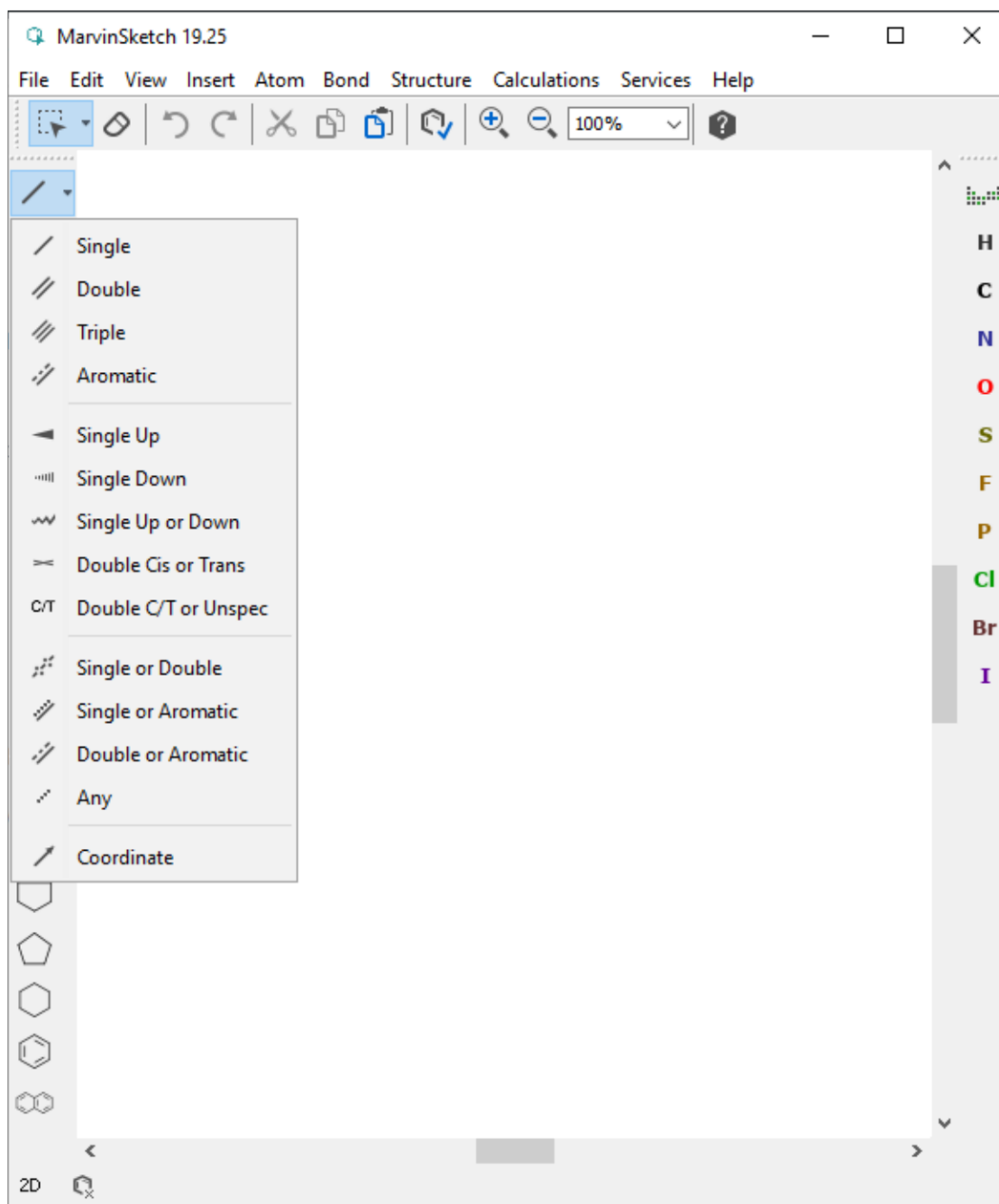


Рис. 1.1. Побудова формули у редакторі *Marvin Sketch*

Виділення

MarvinSketch має різні інструменти виділення. Ось вони:

Прямокутне виділення: інструмент виділення за замовчанням. Утримуйте ліву кнопку миші при виборі та відпустіть кнопку, коли будете готові.

Виділення лассо: Утримуючи ліву кнопку миші, переміщуйте курсор фрагментом. Відпустіть кнопку, коли ви будете готові до вибору.

Вибір структури : натисніть один раз будь-який атом структури, щоб вибрати всю структуру.

Вибір ласо і вибір структури можна вибрати зі списку, що розкривається (Рис. 1.2).

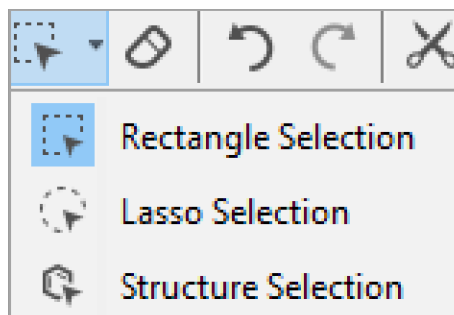


Рис. 1.2.Інструменти виділення у редакторі *Marvin Sketch*

Щоб виділити атом, зв'язок або групу, використовуйте режим виділення "Прямокутник" або режим виділення "Ласо" (одне клацання, малювання області виділення). Щоб вибрати структуру, використовуйте режим Прямокутного виділення або Вибір ласо (подвійне клацання будь-якого його атома або зв'язку) або Вибір структури (одне клацання). Щоб додати більше частин до виділення або видалити частини виділення, утримуйте Shift, натискаючи на потрібні частини. Щоб інвертувати виділення, наприклад, виділити все, що раніше не було виділено, використовуйте Правка > Інвертувати виділення (Ctrl+Shift+I). Якщо на полотні нічого не виділено, ця дія виділяє на ньому все. Щоб зняти виділення, натисніть на пусте місце.

Видалення

Щоб видалити атом або зв'язок, оберіть інструмент «Стерти» на панелі інструментів «Загальні», а потім клацніть атом або зв'язок, який потрібно видалити. Також можна вибрати область видалення шляхом перетягування. Також функцію видалення можна використовувати за допомогою Правка > Видалити або контекстного меню. Ви також можете видалити вибрану область, натиснувши кнопку «Стерти» або натиснувши кнопку «Видалити» .

Перемістити, Повернути, Масштаб

Щоб перемістити атом, перетягніть його мишею в будь-який режим виділення. Щоб перемістити виділення, натисніть один раз пробіл або перемістіть курсор до центру, доки не з'явиться синій прямокутник, перетягніть його, утримуючи ліву кнопку миші.

Існує кілька способів збільшення та зменшення масштабу. Це такі:

Утримуючи Ctrl та використовуючи колесо миші.

За допомогою кнопок масштабування, які доступні на спільній панелі інструментів (Збільшення / Зменшення).

Визначення масштабу у відсотках або за допомогою списку, що відкривається, або шляхом переходу до «Перегляд» > «Рівень масштабування». Встановлення значення All збільшує або зменшує масштаб об'єктів до повного розміру поля (Рис. 1.3).

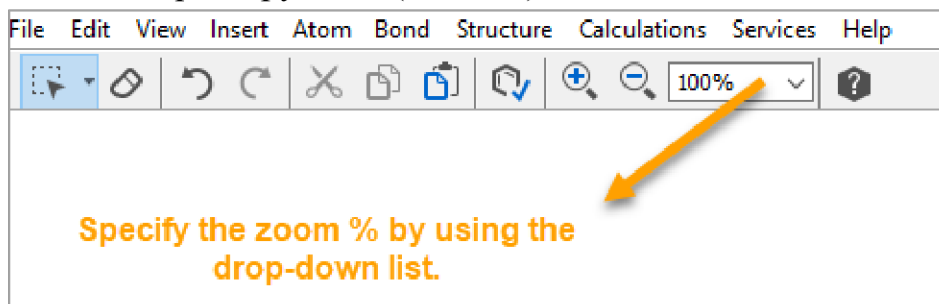


Рис. 1.3. Масштабування зображення у редакторі *Marvin Sketch*

Натисніть F6 і перетягніть вертикально, щоб збільшити.

Поради

Операції можна скасувати за допомогою кнопок "Скасувати" та "Повторити" на панелі інструментів "Загальні".

Вставте імена або InChi прямо на поле, вони відразу будуть перетворені на хімічні структури.

Простий спосіб змінити існуючі властивості або додати нові властивості до атома, зв'язку або виділення – використовувати елементи контекстного меню (клацніть правою кнопкою миші, щоб відкрити його).

Можна ввести будь-який елемент та безліч функцій запиту через вкладку «Додатково» діалогового вікна періодичної таблиці.

Ви можете використовувати вбудовані шаблони структури, вибравши "Вставка" > "Бібліотека шаблонів".

Ви також можете імпортувати послідовності пептидів, ДНК і РНК, вибравши «Редагування» > «Джерело».

Можна легко скопіювати ім'я IUPAC, перейшовши до Структура > Структура до імені. Також можна додати нумерацію IUPAC (Перегляд > Додатково > Нумерація атомів > Нумерація IUPAC).

Розрахуйте хімічні властивості, наприклад, pK_a, logD або розчинність, використовуючи параметри меню «Розрахунки» (потрібна додаткова ліцензія).

Щоб перевірити, чи ваша молекула є хімічно правильною, натисніть кнопку « Перевірити структуру », яка доступна на панелі інструментів «Загальні».

Щоб очистити молекулу в 2D або 3D, натисніть відповідні кнопки. Ці дії також доступні за допомогою клавіш Ctrl+2 / Ctrl+3).

Можна перевірити свою молекулу в онлайн-базах даних (Chemicalize, Reaxys®, Pubchem), вибравши "Файл" > "Знайти структуру онлайн".

Завдання 1. Візуалізуйте структурну формулу сполуки за допомогою програми MarvinSketch. Варіанти завдань наведено у табл. 1.1.

Таблиця 1.1. Варіанти завдань лабораторних робіт 1

<i>№ варіанту</i>	<i>Назви сполук</i>	
1	ресвератрол	аспірин
2	мелатонін	салицидамід
3	L-аргінін	фурацилін
4	біотин	пірацетам
5	астаксантин	аміноантипірин
6	лецитін	анальгін
7	аскорбінова кислота	манит
8	силімарин	етоксид
9	глюкозамін	рицинол
10	хондроїтин	кордіамін
11	лютеїн	пірамідон
12	ніацин	дазоксiben
13	кемпферол	метронідазол
14	кверцитін	мескамін
15	глутатіон	піридоксаль
16	холін	амінокапронова кислота
17	фолієва кислота	мезатон
18	гамааміномасляна кислота	новембітол
19	інозітол	фенасал
21	атропін	хлоракон
22	альфаліпоева кислота	фенакон
23	індол-3-карбінол	нікотинова кислота
24	таурін	нікотинамід

25	куркумін	анестезин
26	пантотенова кислота	антазолін
27	катехін	апрофен
28	кофеїн	арпенал
29	теобромін	Вітамін В ₁₃ (оротова кислота)
30	леканорова кислота	атенолол

2. Прогнозування спектру біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS

1. Переходимо на сторінку програми <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> На сторінці знаходиться загальна інформація про програму та новини про неї (рис. 1.4)

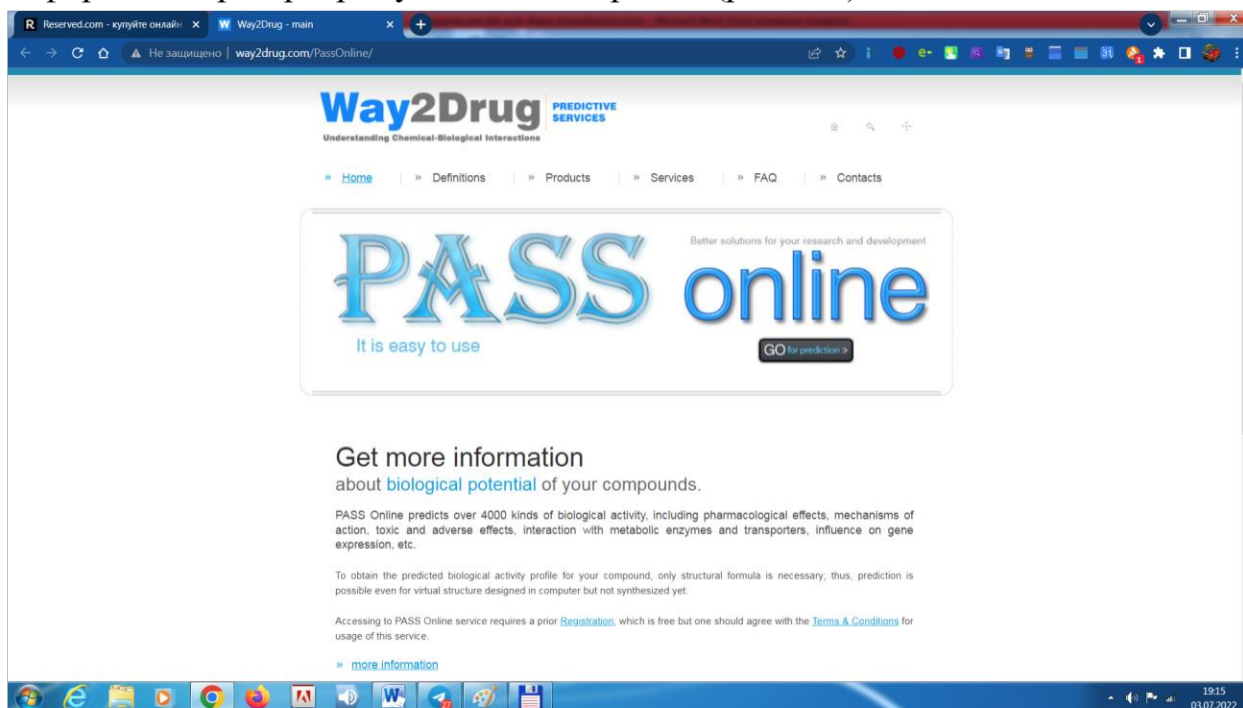


Рис. 1.4. Стартова сторінка програми PASS

2. Реєстрація в он-лайн системі PASS Для роботи в програмі необхідно пройти стандартну процедуру реєстрації (рис. 1.5) Після підтвердження реєстрації необхідно авторизуватися на сайті.

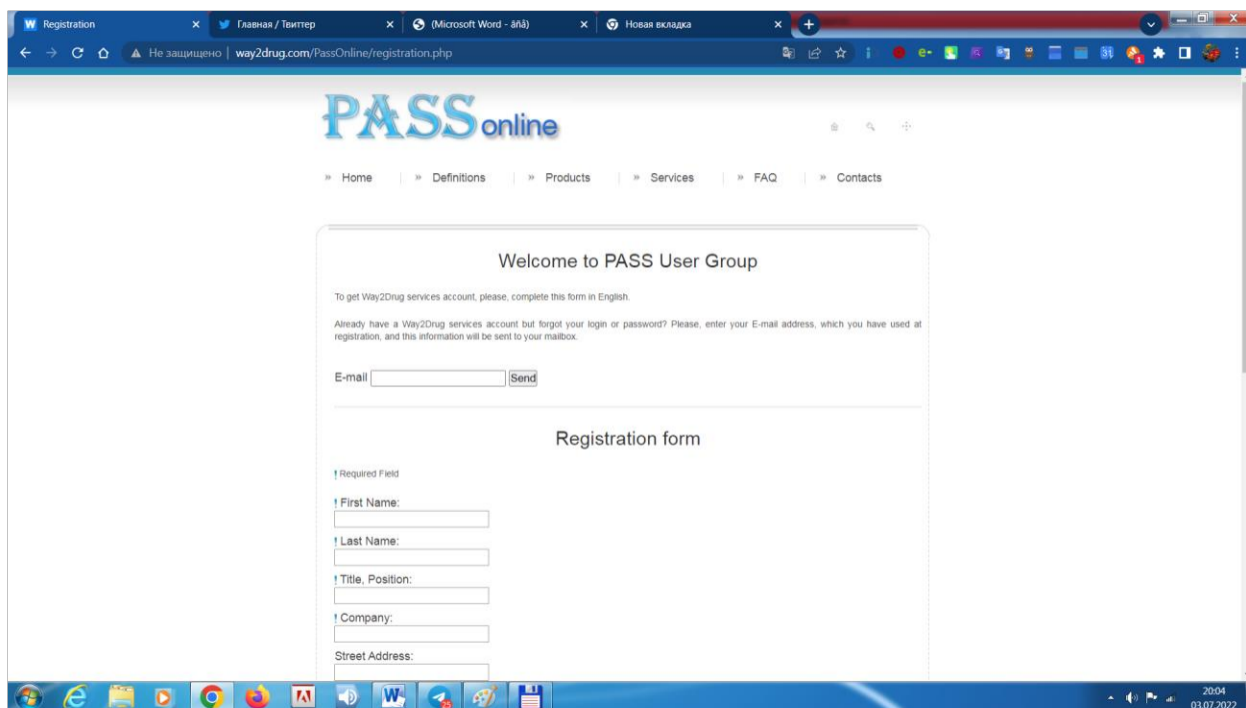


Рис 1.5. Форма реєстрації на сайті

3. Перехід до сторінки розрахунку Після авторизації у програмі (рис. 1.6) для переходу на сторінку розрахунку обираємо клавішу «Predict new compound», яка дозволяє одержати прогноз для нової сполуки.

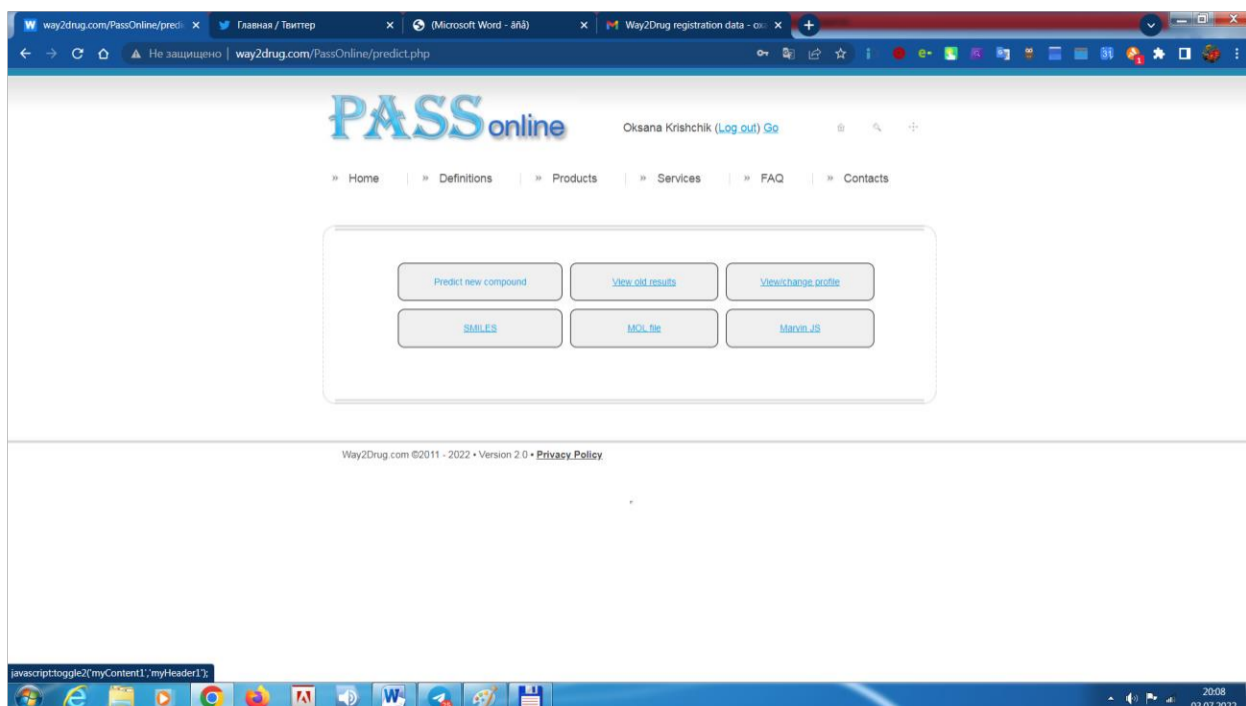


Рис. 1.6. Вікно програми після авторизації

4. Введення формули сполуки Використання програми дозволяє вводити формулу сполуки, для якої слід здійснити прогноз біологічної активності, декількома способами. Найбільш зручними є: – завантаження файлу, що містить формулу структури, попередньо створеного у хімічному редакторі і збереженого у форматі .mol (функція MOL file) рис 1.7- 1.9.

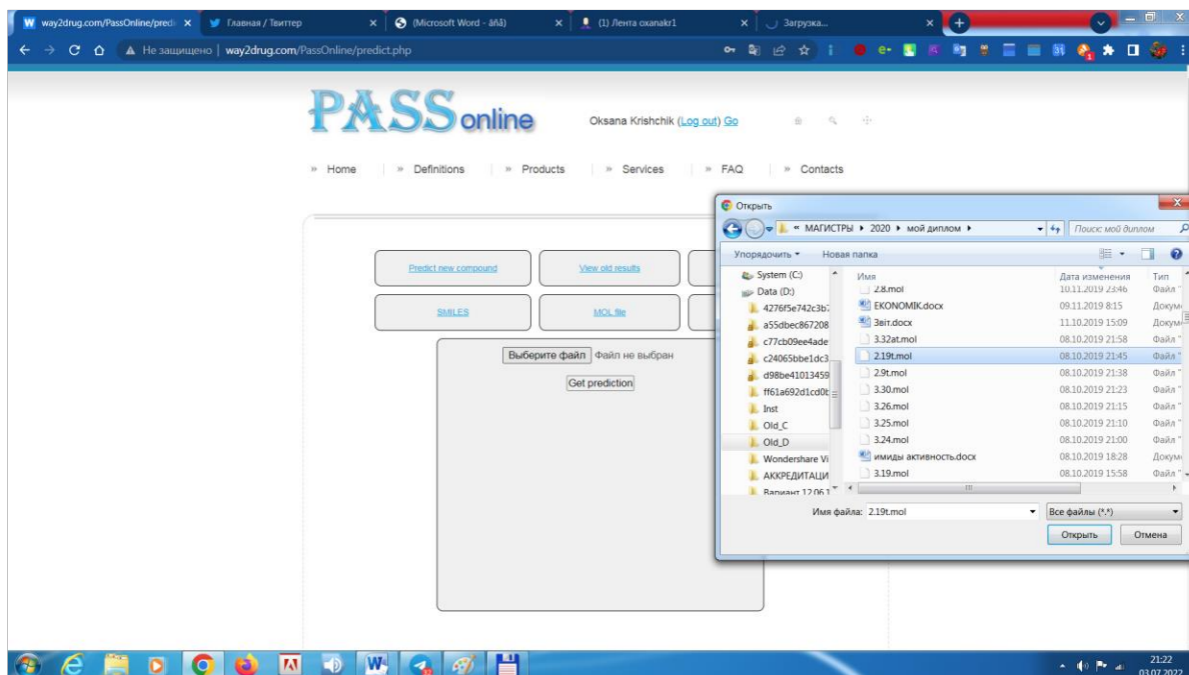


Рис. 1.7. Вибір структури у форматі .mol та завантаження.

– створення нової структури за допомогою Marvin JS-аплету (функція Marvin JS)

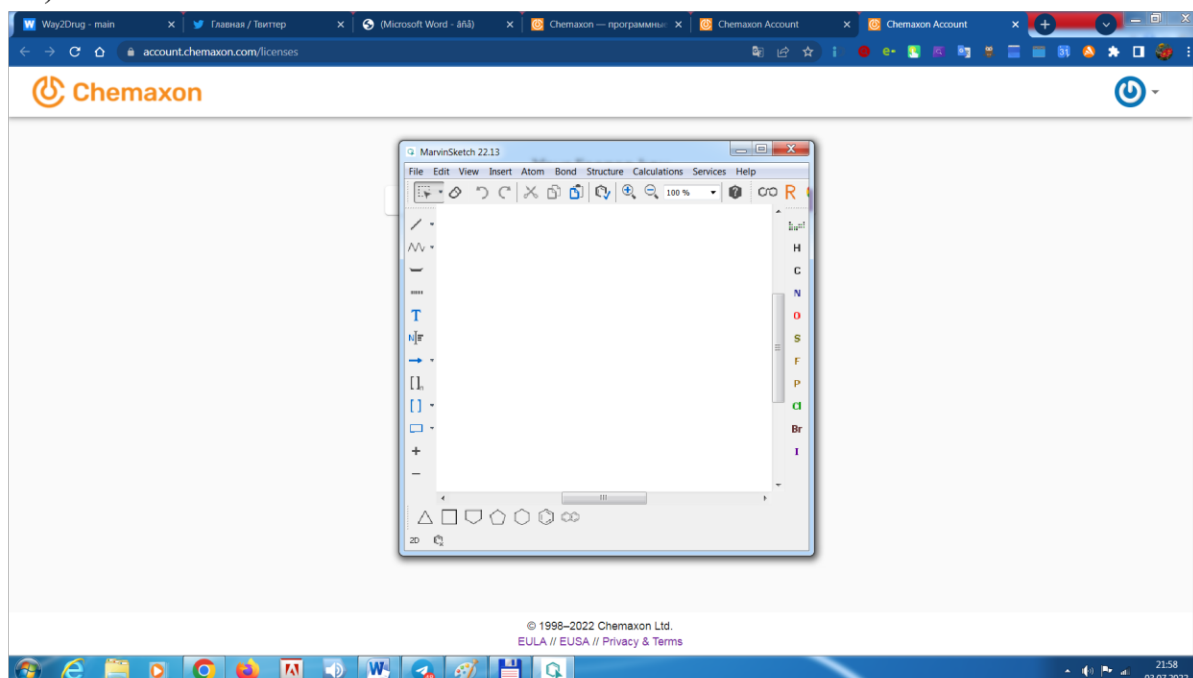


Рис. 1.8. Аплет Marvin JS.

5. Запуск прогнозування Натискаємо кнопку Predict (Одержати прогноз) і одержуємо вірогідні значення наявності або відсутності активності сполуки (рис. 1.9). Ці значення можна виводити на екран, вказавши необхідні межі вірогідності: All, $P_a > P_i$, $P_a > 0,3$ або $P_a > 0,7$.

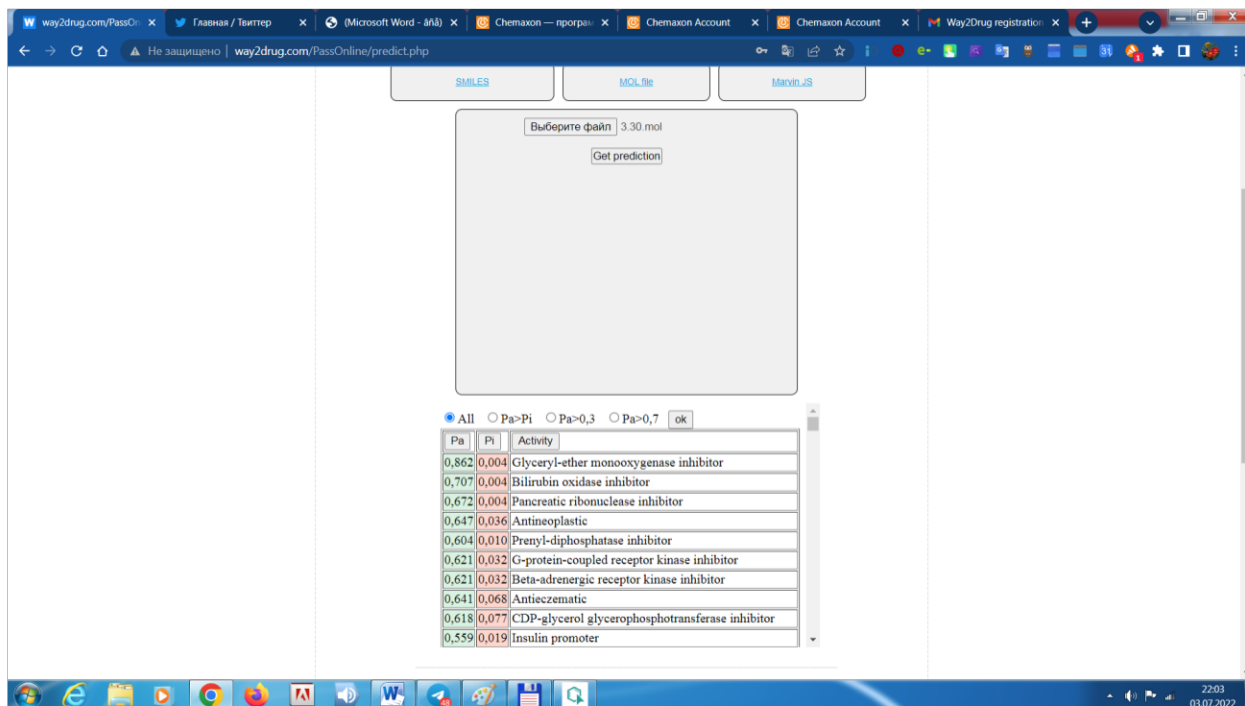


Рис. 1.9. Одержані результати прогнозування.

Список активностей упорядкований по спаданню різниці $P_a - P_i$; таким чином найбільш вірогідні активності знаходяться у верхній частині списку. Список може бути скорчений при будь-якому пороговому значенні, однак за змовчанням цим порогом є $P_a > P_i$. Якщо користувач вибирає високі значення P_a в якості порогу, то шанси підтвердити активність експериментально будуть високими, але багато видів активностей можуть бути втрачені. Наприклад, якщо в якості порогу використовується значення $P_a > 90\%$, то приблизно 90% потенційних активностей може бути втрачено.

6. Збереження результатів Правою клавішею миші виділяємо дані та зберігаємо для подальшого аналізу.

Завдання 2. Зпрогнозуйте спектр біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS сполук (варіанти завдання наведені у табл. 1.1).

Зробіть висновки на основі отриманих результатів.

Лабораторна робота 2.

Тема: Прогнозування токсичності сполук за допомогою програми GUSAR

Мета роботи: за допомогою програми GUSAR дослідити токсичність запропонованих сполук.

Теоретичні відомості, необхідні для виконання роботи

Програмне забезпечення GUSAR було розроблено для створення моделей QSAR/QSPR на основі відповідних навчальних наборів, представлених у вигляді SD-файлу, що містить дані про хімічні структури та кінцеву точку в кількісному вираженні.

GUSAR дозволяє створювати моделі QSAR на основі прогнозованих профілів біологічної активності хімічних сполук. Кожна хімічна сполука представлена у вигляді списку дескрипторів MNA, які використовуються як вхідні параметри для прогнозування профілів біологічної активності. Для розрахунку цього профілю використовується алгоритм PASS.

Остання версія PASS (10.1) передбачає 4130 видів біологічної активності із середньою точністю прогнозу близько 95%. Зараз список передбачуваної біологічної активності включає 501 фармакотерапевтичний ефект (наприклад, антигіпертензивний, гепатопротекторний, ноотропний тощо), 3295 механізмів дії (наприклад, антагоніст 5-гідрокситриптамін, агоніст рецептора ацетилхоліну M1, інгібітор циклооксигенази тощо), 57 побічних і токсичних ефектів (наприклад, канцерогенний, мутагенний, гематотоксичний тощо), 199 метаболічних термінів (наприклад, індуктор CYP1A, інгібітор CYP1A1, субстрат CYP3A4 тощо) 49 білків-транспортів (наприклад, інгібітор Р-глікопротеїну 3, транспортери нуклеозидів) і 29 активностей, пов'язаних з експресією генів (наприклад, підсилювач експресії TNF, інгібітор експресії TNF, інгібітор експресії VEGF).

Для отримання різних моделей QSAR значення Pa-Pi для дій, випадково вибраних із загального списку прогнозованих біологічних дій, використовувалися як вхідні незалежні змінні для регресійного аналізу.

Хід роботи

1. Перехід на сторінку програми <http://www.way2drug.com/gusar/index.html>.

На сторінці знаходиться загальна інформація про програму та новини про неї (рис. 2.1). Програма є у вільному доступі без реєстрації.

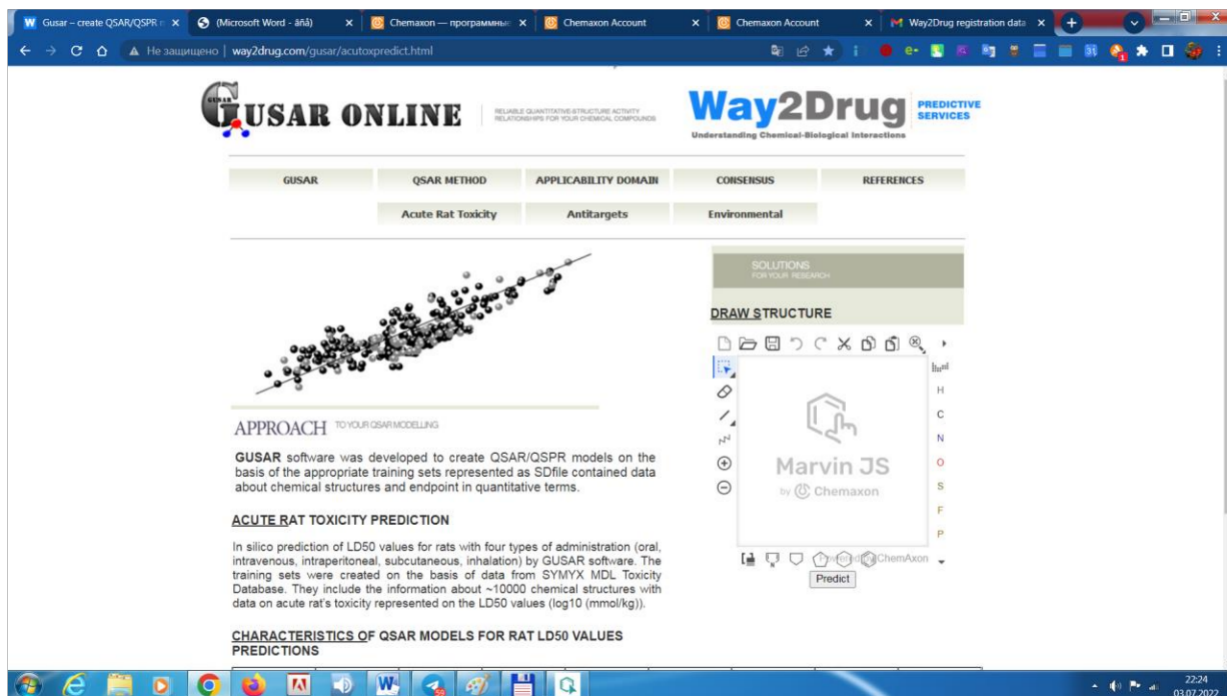


Рис. 2.1. Стартова сторінка програми GUSAR.

На стартовій сторінці є наступні вкладки: – Acute Rat Toxicity - прогнозування *in silico* LD₅₀ для щурів за п'ятьма типами введення (оральний, внутрішньовенний, внутрішньочеревний, підшкірний, інгаляційний).

Для прогнозування використовується навчальна вибірка, створена на основі даних SYMYX MDL Toxicity Database, яка містить інформацію про ~ 10000 хімічних сполук з даними про гостру токсичність для щурів.

Також для кожного шляху введення зазначається клас токсичності.

– Antitarget - кількісне прогнозування антитаргетних профілів взаємодії для хімічних сполук. Моделі QSAR для наборів з тридцяти двох кінцевих точок (IC₅₀, K_i і K_{act}) включають дані про 4000 хімічних сполук, що взаємодіють з 18 антитаргетними білками (13 рецепторів, 2 ферменти та 3 транспортера).

– Environmental - кількісний прогноз екотоксичності хімічних сполук. Розраховується 50% летальна концентрація для Fathead minnow, Daphnia magna, Tetrahymena pyriformis та фактор біоконцентрації. – QSAR Method - опис квантово-механічних характеристик, які використовуються при проведенні розрахунків. Програма використовує дескриптори QNA (значення

P та Q, розраховані для кожного атома молекули). Розрахунок значень P і Q базується на матриці зв'язності, стандартних значеннях потенціалу іонізації та спорідненості електронів атомів у молекулі. Загальна оцінка властивостей хімічної сполуки розраховується як середнє значення функції P та Q значень атомів молекули в просторі дескрипторів QNA.

- Applicability Domain – сторінка, що містить опис параметрів, пов'язаних з визначенням реальності прогнозу для тестової сполуки.

- Consensus - опис алгоритму проведення розрахунків.

- References - посилання на літературні джерела та бази даних.

3. Перехід до сторінки розрахунку токсичності Для переходу на сторінку розрахунку обираємо клавішу «Acute Rat Toxicity».

4. Введення формули сполуки Програма містить вікно аплету Marvin JS (рис. 2.2) для створення формули речовини:

Рис. 2.2. Аплет Marvin JS. 5. Запуск прогнозування.

Натискаємо кнопку Predict (Одержати прогноз) і у новій вкладці браузера відкривається таблиця з результатами розрахунку (рис. 2.3) та розшифровкою умовних позначень.

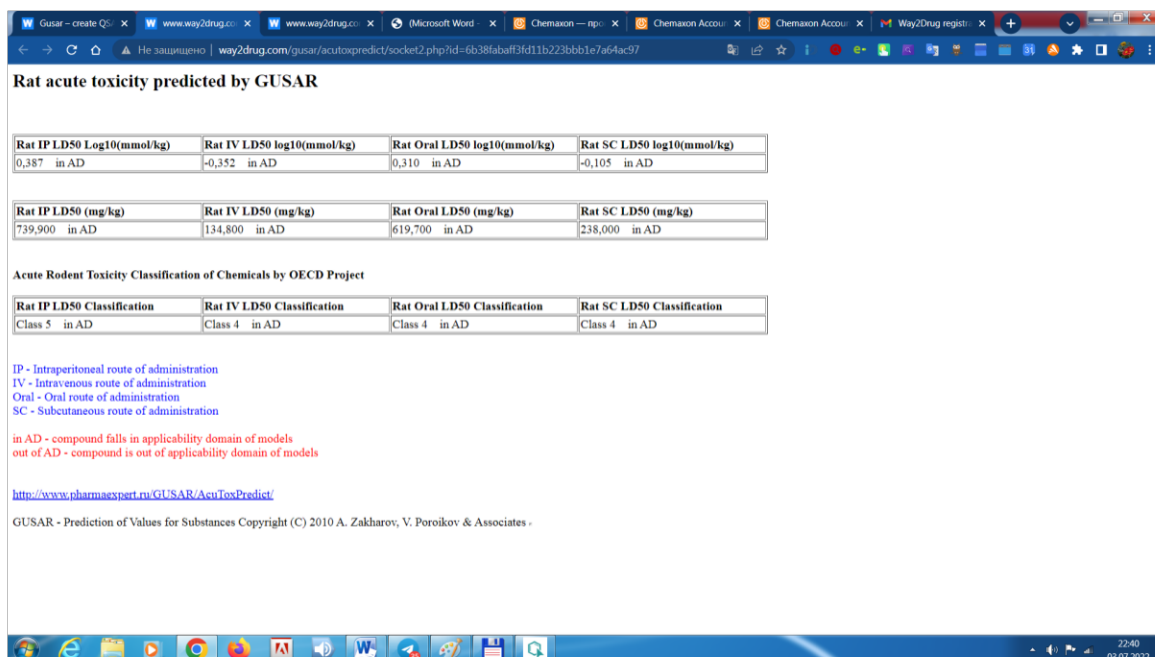


Рис. 2.4. Одержані результати прогнозування гострої токсичності для похідного норборнену.

Результат представлено у вигляді таблиці з зазначенням LD₅₀ та класу токсичності для різних способів введення, а також інформація, чи потрапляє сполука в область застосування моделі розрахунку, що застосовується в програмі (in AD – потрапляє; out of AD – ні).

Завдання 1. Для запропонованих сполук (табл.2.1) здійснити прогноз можливої токсичності за допомогою програми GUSAR та порівняти з літературними даними.

Таблиця 2.1. Варіанти лабораторної роботи 3

№ варіанту	Назва афі	
1	фенол	глутатіон
2	тимол	холін
3	резорцин	фолієва кислота
4	фенолфталеїн	гамааміномасляна кислота
5	ксероформ	інозітол
6	парацетамол	атропін
7	ксикаїн	альфаліпоева кислота
8	кислота бензойна	індол-3-карбінол
9	кислота саліцилова	таурін
10	кислота	куркумін

	ацетилсаліцилова	
11	фенілсаліцилат	пантотенова кислота
12	саліциламід	катехін
13	оксафенамід	кофеїн
14	дерматол	теобромін
15	анестезин	леканорова кислота
16	кислота мефенамінова	ресвератрол
17	бутахід	мелатонін
18	стрептоцид	L-аргінін
19	сульгін	біотин
21	нітрофурал	астаксантин
22	фуразолідон	лецитін
23	феназон	аскорбінова кислота
24	тіамазол	силімарин
25	метронідазол	глюкозамін
26	тіотриазолін	хондроїтин
27	ізоніазид	лютеїн
28	фтивазид	ніацин
29	метилурацил	кемпферол
30	дибазол	кверцитін

Лабораторна робота 3

Тема: Оптимізація геометрії молекули потенційного АФІ в програмному пакеті ArgusLab 4.0.1

Мета роботи: навчитися проводити оптимізацію молекул за допомогою програми ArgusLab.

Теоретичні відомості, необхідні для виконання роботи

Оптимізація геометрії — це розрахунки з використанням методів обчислювальної хімії (молекулярної механіки, квантової хімії (напівемпіричних, *ab initio*) для знаходження конфігурації з найменшою енергією або такої, що відповідає сідловій точці на поверхні потенційної енергії.

При розрахунку координат атомів підбираються так, щоб сили, які діють на атом, стали рівними нулю. Це означає локальний мінімум на поверхні потенціальної енергії, але не обов'язково глобальний мінімум для

цієї системи. Часом такі розрахунки проводяться, щоби знайти перехідний стан.

ArgusLab — це програма для молекулярного моделювання, графіки та дизайну ліків для операційних систем Windows. ArgusLab має вільну ліцензію, це безкоштовна програма.

Ця програма є редактором 3D-зображень, спеціально розробленим для складання будь-яких типів молекул і спрощення розробки і вивчення певних ліків, амінокислот і хімічних сполук.

У програмі є велика бібліотека найбільш відомих хімічних і фармацевтичних речовин, які користувач може використовувати для аналізу і зміни їх структури. Інтерфейс нагадує роботу з іншими програмами 3D-моделювання, проте є додаткові функції вставки хімічних молекул.

Хід роботи

Відкриваємо вікно для нової молекули, ввівши комбінацію "Ctrl + N".

На панелі інструментів обираємо значок , який вказує на утворення зв'язку між атомами. Натискаючи правою кнопкою миші (ПКМ) на атоми, будуємо молекулу необхідної структури, не враховуючи довжини зв'язків чи валентні кути. Переходити між атомами можна завдяки лівій кнопці миші (ЛКМ) (рис. 3.1).

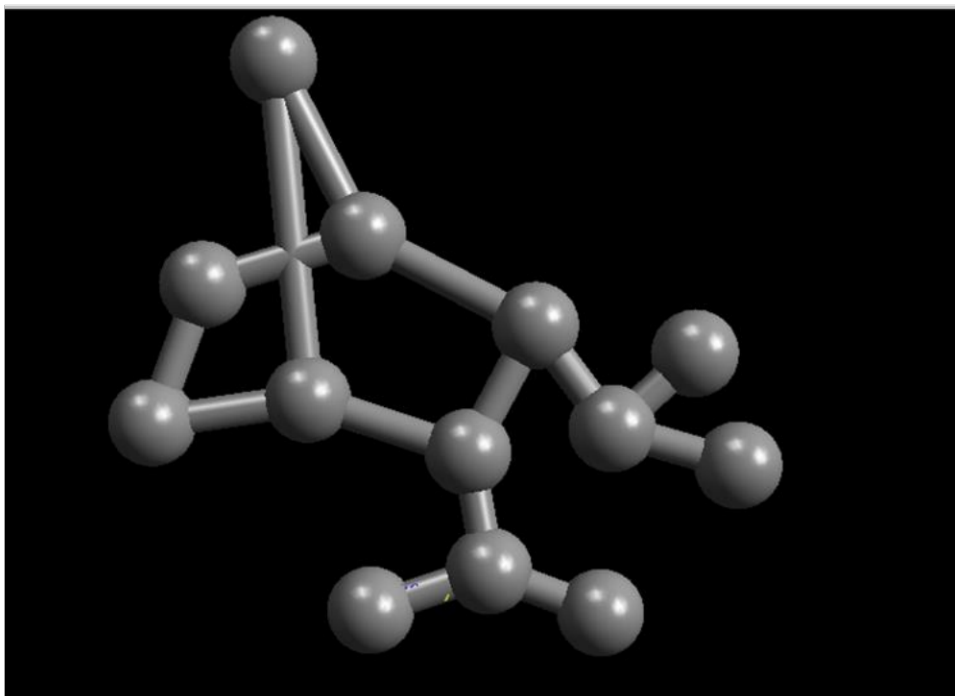


Рисунок 3.1 – Молекула необхідної структури (1.1)

Завдяки кнопкам на панелі інструментів ми можемо виконувати з молекулою різні маніпуляції: повертати молекулу – , наблизити чи віддаляти – , повертати навколо осі –  тощо. Далі необхідно замінити атоми C відповідно на атоми Cl, N, O. Натискаючи ПКМ, із запропонованих варіантів обираємо необхідний. Також тут можна і змінити гібридизацію атома, оскільки від самого початку атом C знаходиться в sp^3 -гібридизації (рис 3.2).

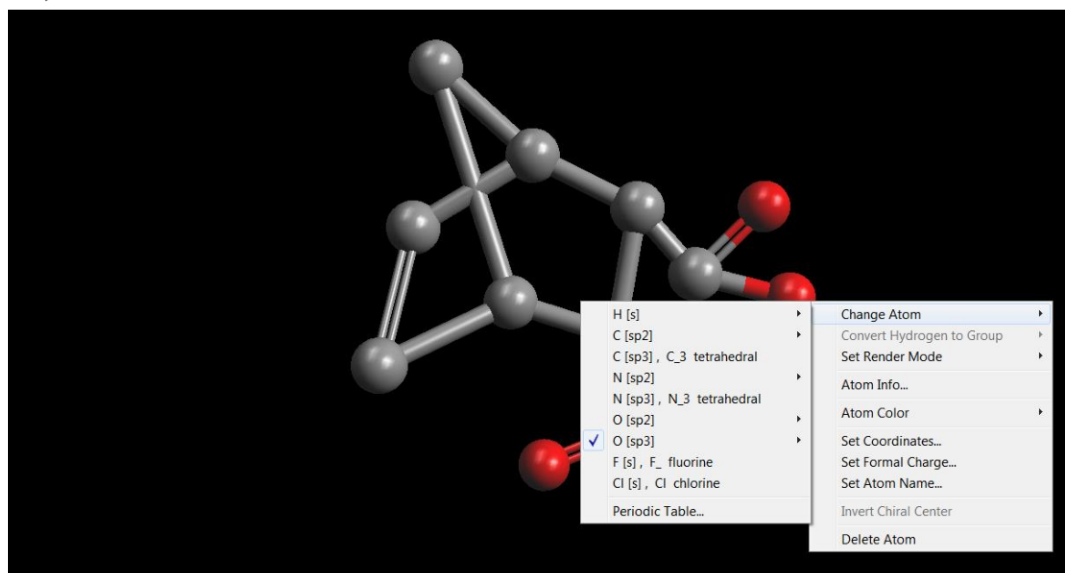


Рисунок 3.2 – Зміна атомів та гібридизації в побудованій молекулі

Обираючи на панелі інструментів , додаємо атоми Гідрогену. Потім натискаємо Clean Hybridization (рис. 3.3). Після проведення перерахованих дій, отримали молекулу з ще не оптимізованою геометрією (рис. 3.4).

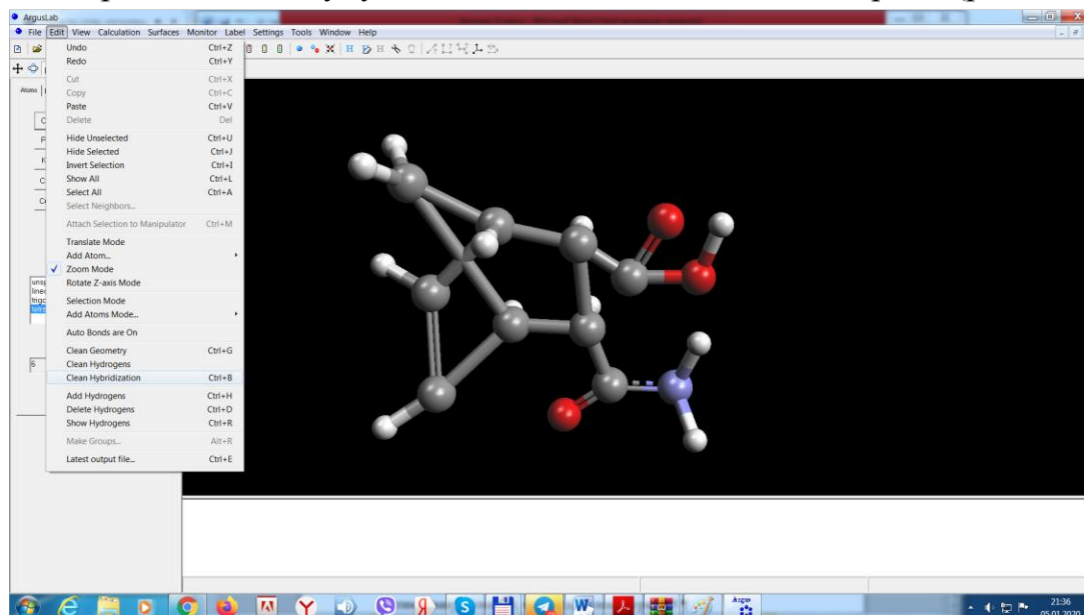


Рисунок 3.3 Виконання операції Clean Hybridization додавання атомів гідрогену

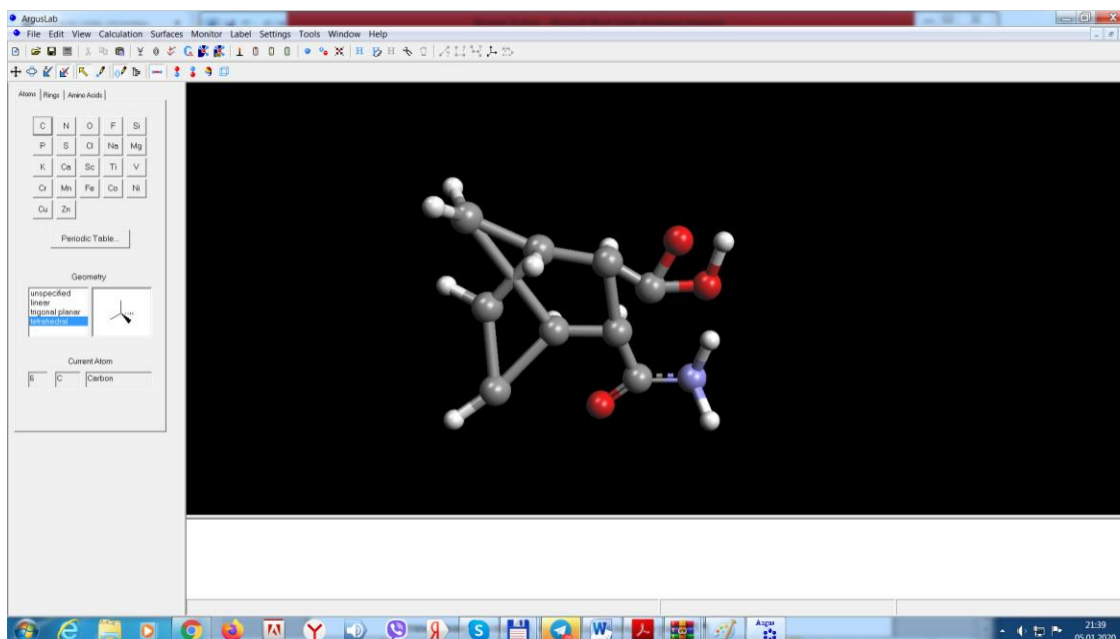


Рисунок 3.4 – Вигляд молекули перед оптимізацією геометрії

Для проведення оптимізації геометрії, натискаємо на панелі інструментів , обираємо місце збереження файлу, даємо йому назву і продовжуємо дію. Програма виконує розрахунки, спостерігається зміна довжин зв'язків між атомами та валентних кутів. Остаточно отримуємо оптимізовану молекулу, яка представлена на рис.3.5.

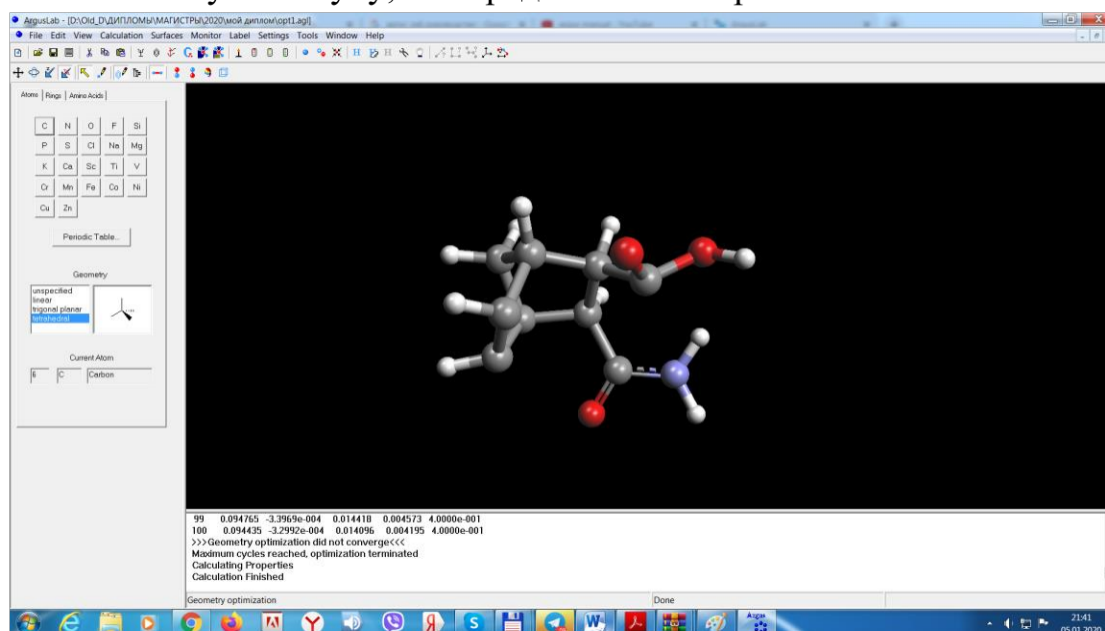


Рисунок 3.5 – Вигляд молекули після оптимізації геометрії

Дізнатися результати проведення оптимізації можна, натиснувши . Дані представлені у вигляді блокноту (рис. 3.6).

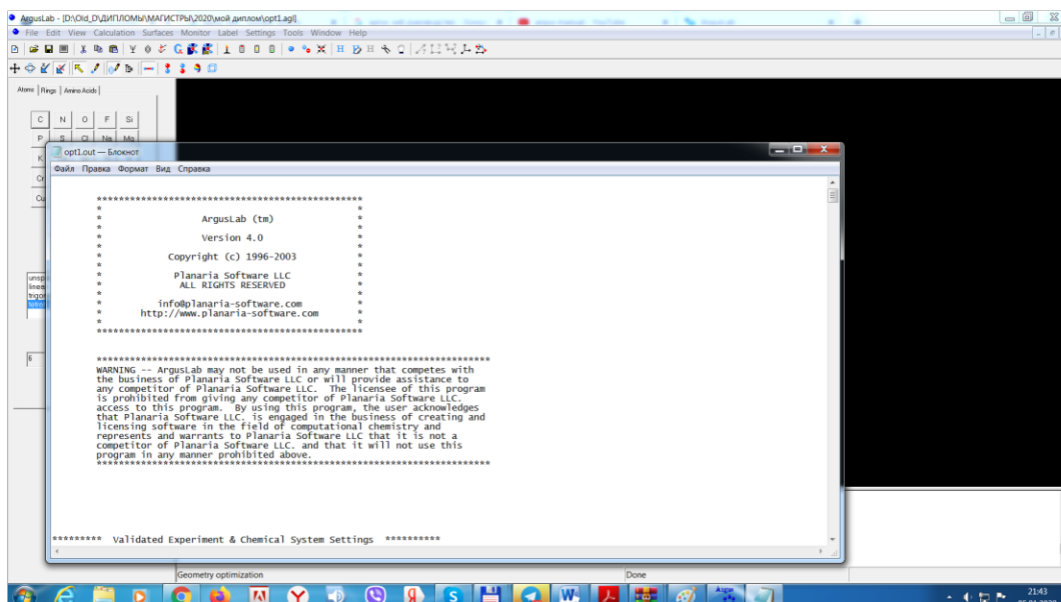


Рисунок 3.6 – Результати проведення оптимізації геометрії сполуки 1.1

Завдання 1. Провести оптимізацію молекул сполук за варіантами (таб. 1.1). Зробити висновок на основі отриманих результатів.

Лабораторна робота 4

Тема: Визначення потенціальної лікувальної дії біологічно активних сполук за допомогою використання «drug-like» характеристик. Перевірка сполук на відповідність критеріям Ліпінського.

Мета роботи: перевірити терапевтичний потенціал сполук за допомогою критеріїв Ліпінського та прогнозування параметрів ADME.

Теоретичні відомості, необхідні для виконання роботи

К. Ліпінський сформулював емпіричні правила (правила Ліпінського або правило п'яти).

Правила Ліпінського, правило п'яти ([англ. rule of five](#)) — у комбінаторній хімії — правило, де використовується набір із п'яти параметрів для встановлення кореляційних залежностей біологічних властивостей сполуки від молекулярних властивостей (таких напр., як молекулярна маса, коефіцієнт розподілу вода-октанол, наявність певного числа донорів і акцепторів водневого зв'язку, топологічний дескриптор тощо). Часто використовується для профілювання бібліотеки або віртуальної бібліотеки за пропорцією подібних до ліків членів, які в ній знаходяться. Правило описує молекулярні властивості, важливі для фармакокінетики препарату в організмі людини, включаючи всмоктування, розподіл,

метаболізм та виведення ("ADME"), але правило не передбачає, чи є сполука фармакологічно активною.

Правило показує 5 основних положень, якими має володіти молекула, що досліджується як кандидат ліків:

- молекула не може мати більше ніж 5 донорів водневих зв'язків (О-Н та N-Н зв'язків)
- молекула не може мати більше ніж 10 акцепторів водневих зв'язків (к-ть атомів кисню та нітрогену)
- молекулярна маса має бути менше 500
- коефіцієнт розподілу октанол-вода ($\log P$) не перевищує 5
- кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються Rot.Bond не більше 10.

В процесі оптимізації досліджень на вимоги до параметрів молекули був накладений фільтр Гоше:

- Коефіцієнт розподілу $\log P$ в діапазоні від -0,4 до +5,6
- Молярна рефракція від 40 до 130
- Молекулярна маса від 180 до 480
- Загальна кількість атомів від 20 до 70

Часто, окрім наведених критеріїв враховують логарифм розчинності у воді (г/мл) за $\text{pH}=7,4$ ($\log S_w$ не менше 5), кількість ароматичних кілець не більше 4, а також частку речовини, яка проникає зі шлунково-кишкового тракту у кровообіг внаслідок пасивної дифузії і без врахування метаболічної градації (FA не менше 75%).

Щоб бути ефективною в якості лікарського засобу, потужна молекула повинна досягти своєї мети в організмі в достатній концентрації і залишатися там в біологічно активній формі досить довго, щоб відбувалися очікувані біологічні події. Розробка ліків включає оцінку абсорбції, розподілу, метаболізму і виведення (ADME).

Веб-інструмент SwissADME надає безкоштовний доступ до пулу швидких, але надійних прогностичних моделей для фізико-хімічних властивостей, фармакокінетики, подібності ліків і лікарської хімії, серед яких такі внутрішні методи, як BOILED-Egg, iLOGP і радар біодоступності. Легке ефективне введення та інтерпретація забезпечуються завдяки зручному інтерфейсу через безкоштовний веб-сайт <http://www.swissadme.ch>.

Фізико-хімічний діапазон на кожній осі визначають за допомогою дескрипторів, адаптованих з позицій на яких зображується рожева область, в

якій радіолокаційна ділянка молекули повинна повністю потрапити, щоб вважатися лікарським засобом та проявляти терапевтичний ефект.

Хід роботи

Відповідність критеріям Ліпінського перевіряють за допомогою веб-ресурсу Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>).

1. Перехід на сторінку програми <http://www.molinspiration.com>. На сторінці знаходиться загальна інформація про програму, послуги та продукти Molinspiration (рис. 4.1). Програма є у вільному доступі без реєстрації.

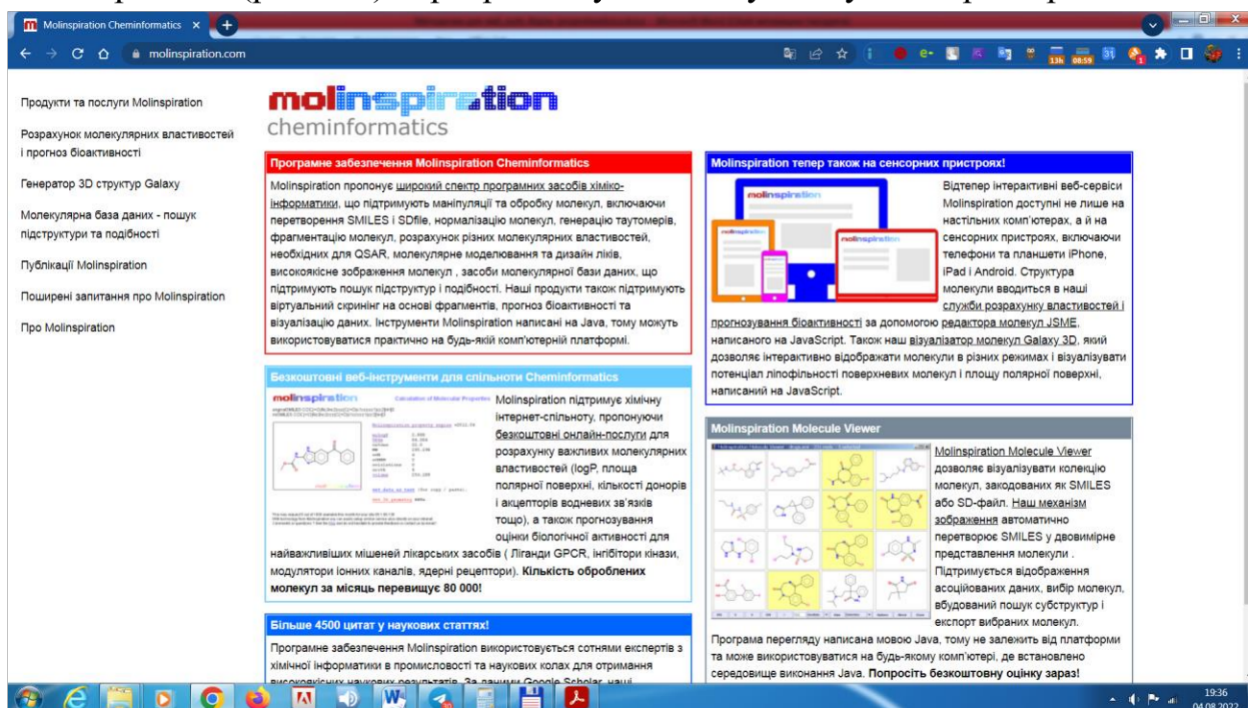


Рис. 4.1. Стартова сторінка веб-ресурсу Molinspiration.

2. На панелі інструментів натискаємо вкладку «Розрахунок молекулярних властивостей і прогноз біоактивності рис. 4.2).

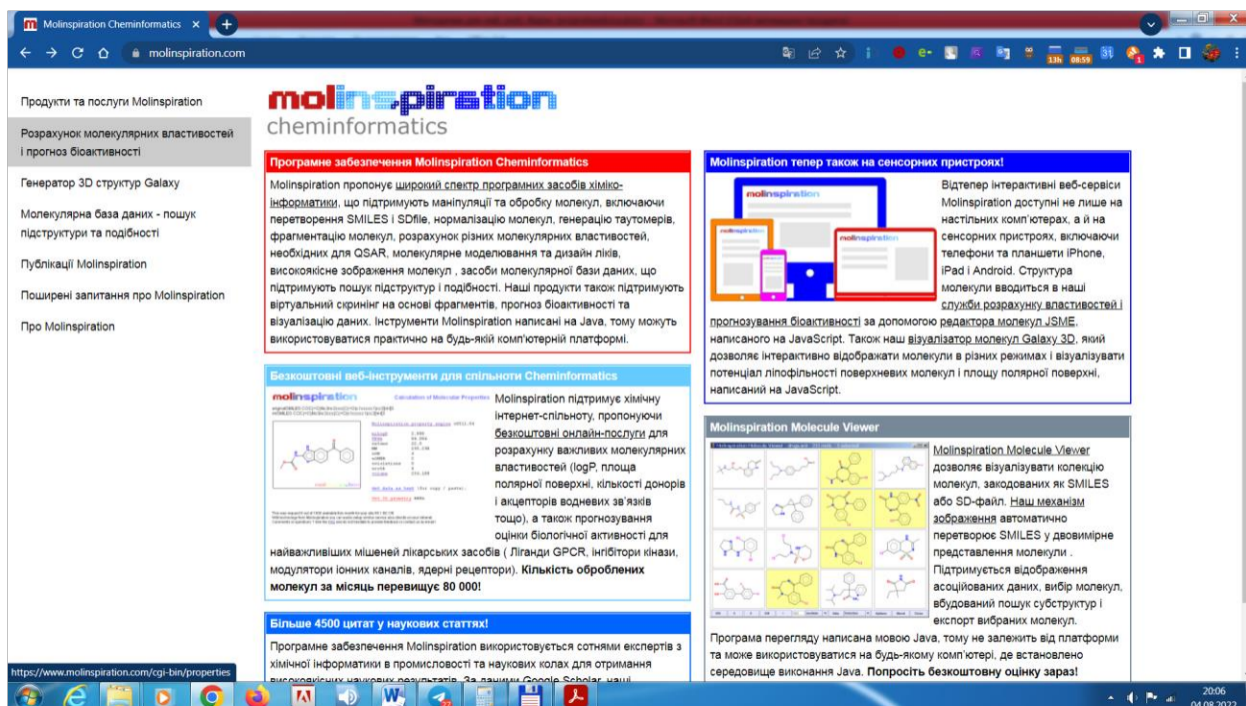


Рис. 4.2. Перехід на сторінку розрахунків <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

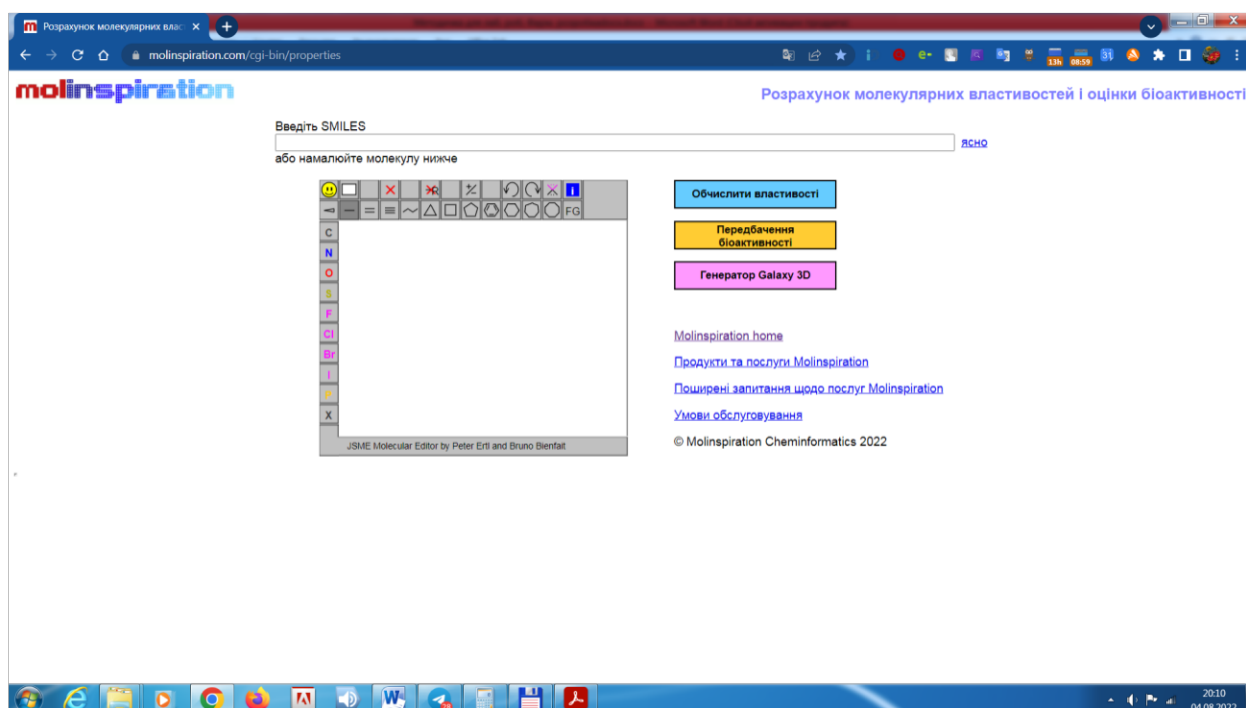


Рис. 4.3. Стартова сторінка розрахунків <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.

3. За допомогою графічного редактора малюємо структурну формулу сполуки (рис. 4.4).

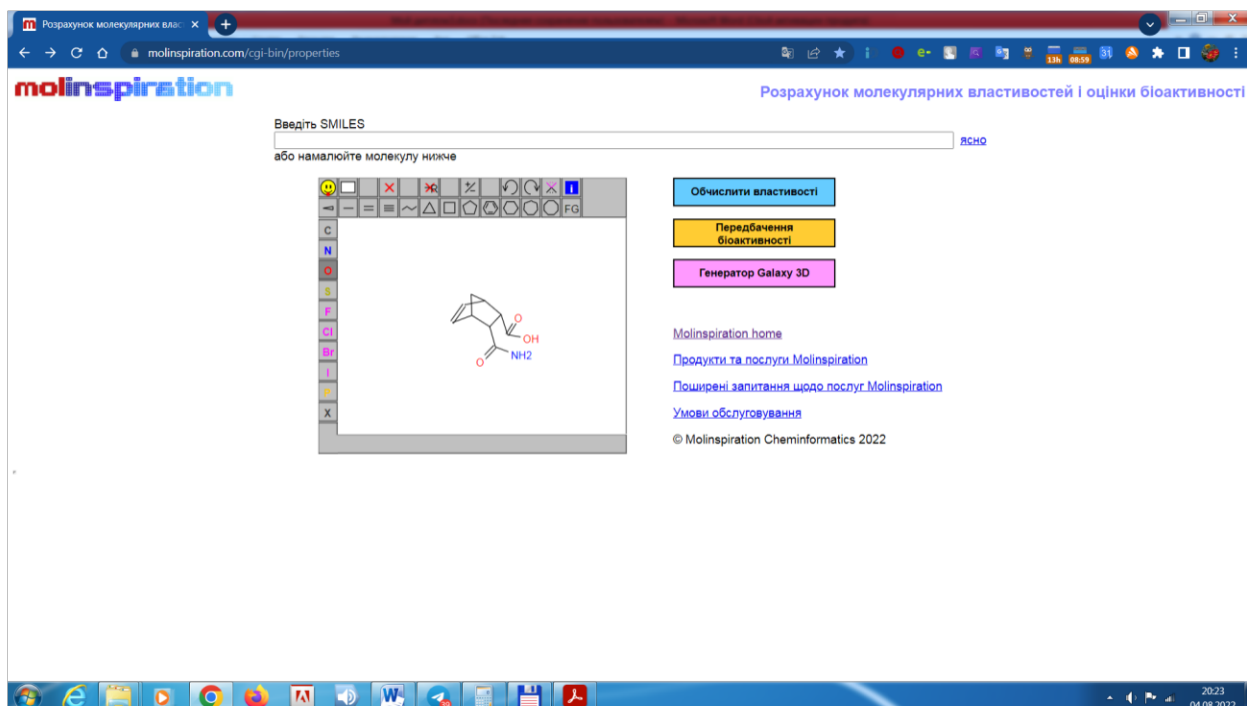


Рис. 4.5. Структура молекули для розрахунків <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.

4. Обчислюємо властивості молекули та отримуємо результати, які заносимо у таблицю (табл. 4.1) .

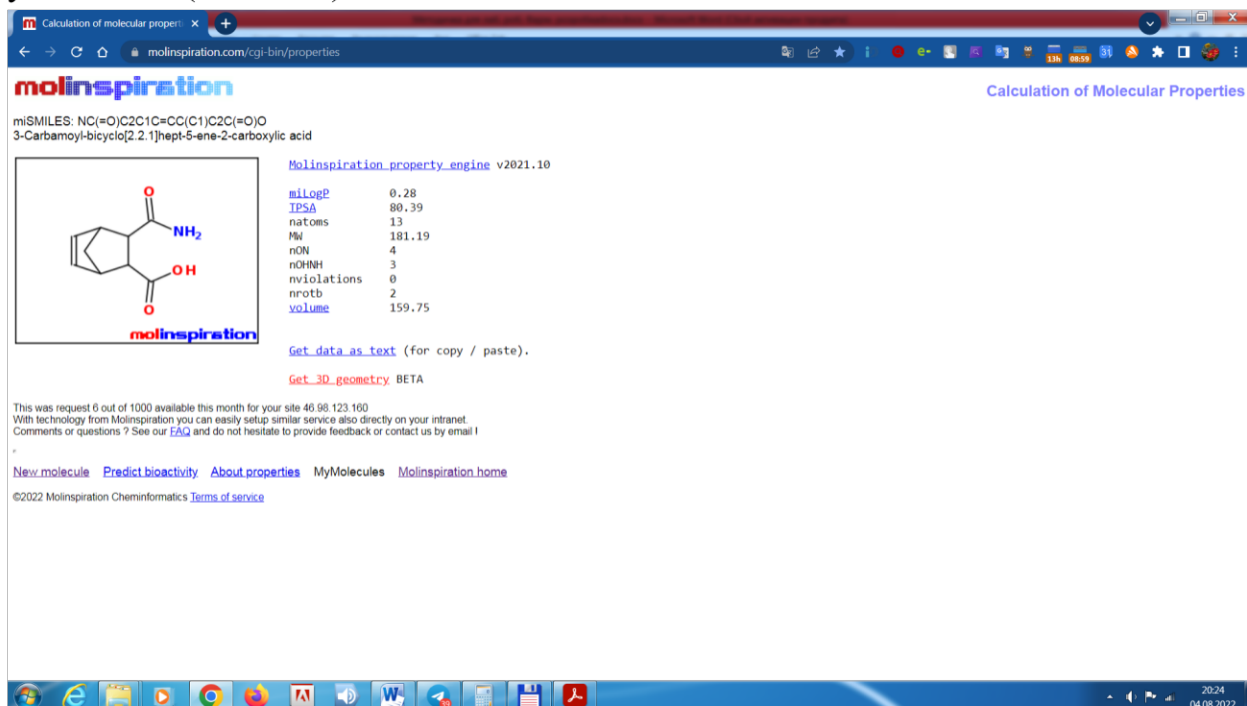


Рис. 4.6. Результат розрахунків властивостей сполуки

Таблиця 4.1 – Перевірка сполук-лідерів на відповідність критеріям Ліпінського

Compound	Formula	Mr	llogP	Molecular volume	Rot.Bond	H _{donor}	H _{acceptor}	TPSA
1	C ₉ H ₁ NO ₃	181.19	00.28	159,75	2	3	4	80,39

5. На підставі отриманих розрахунків можна зробити висновок, що молекула відповідає критеріям Ліпінського за показниками молекулярна маса не більше 500, коефіцієнт розподілу в системі октанол-1/вода logP менше 5, кількість термінальних зв'язків, що обертається (Rot.Bond) – не більше 10, кількість донорів водневого зв'язку (H_{donor} – групи NH та OH) – не більше 5, кількість донорів водневого зв'язку (H_{acceptor} – атоми O та N) – не більше 10. Площа молекулярної поверхні (TPSA) – 80,39, яка є дуже хорошим дескриптором, що характеризує всмоктування ліків, включаючи всмоктування в кишечнику, біодоступність, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

6. Перехід на сторінку програми SwissADME <http://www.swissadme.ch>.

Для знайомства з програмою використовуємо довідку, або працюємо за детальними скріншотами, які наведені нижче.

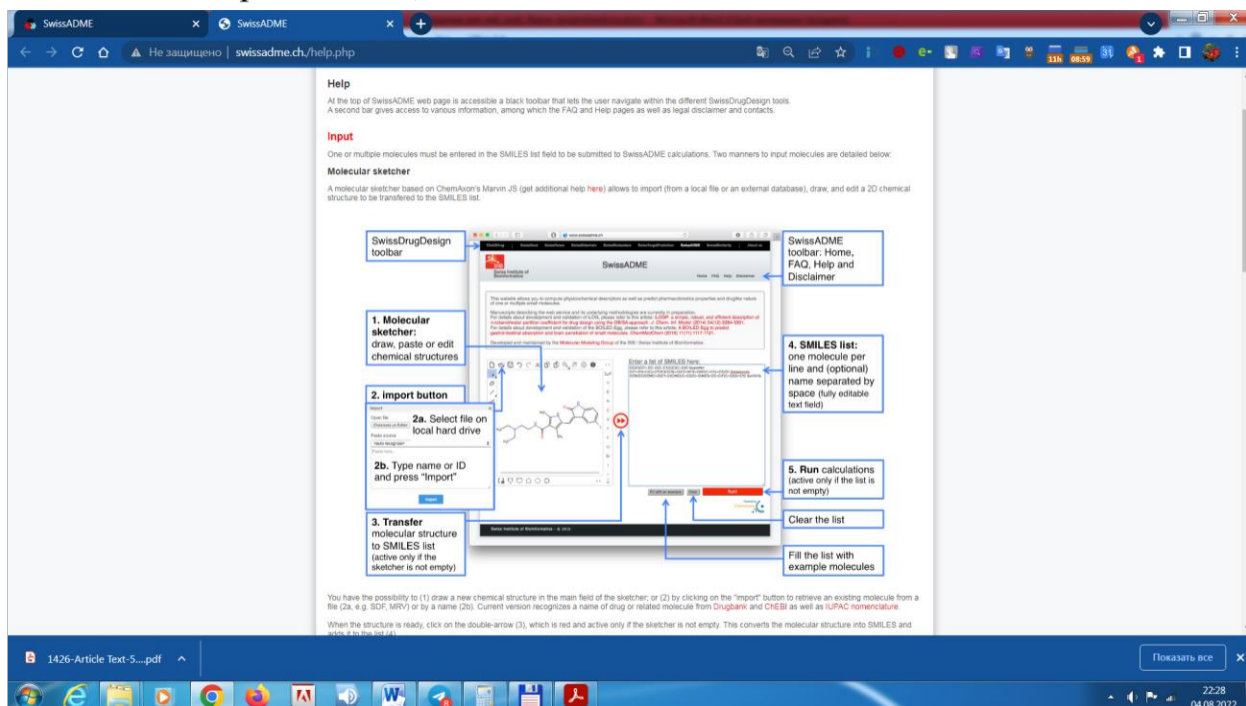


Рис. 4.7. Довідка програми SwissADME



Рис. 4.8. Аплет Marvin JS. 5.

За допомогою графічного редактора малюємо структурну формулу сполуки.

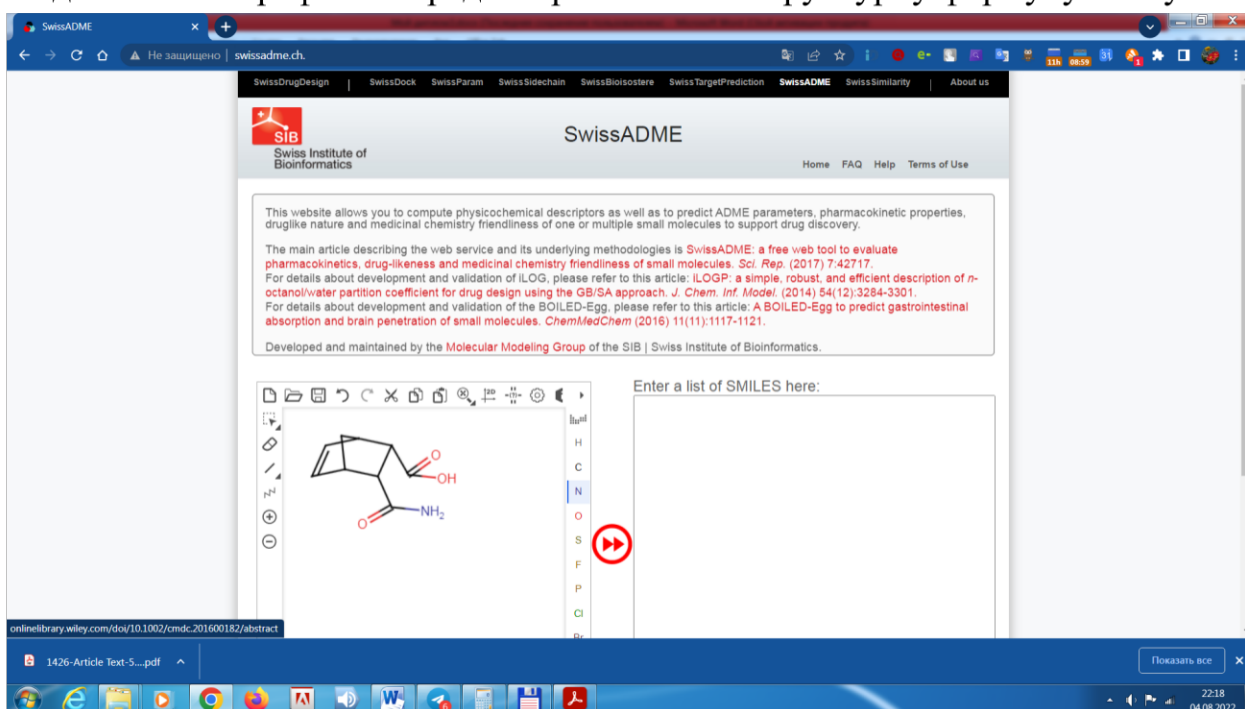


Рис. 4.9. Запуск прогнозування параметрів ADME.

Натискаємо на червону стрілочку у колі (рис. 4.9).

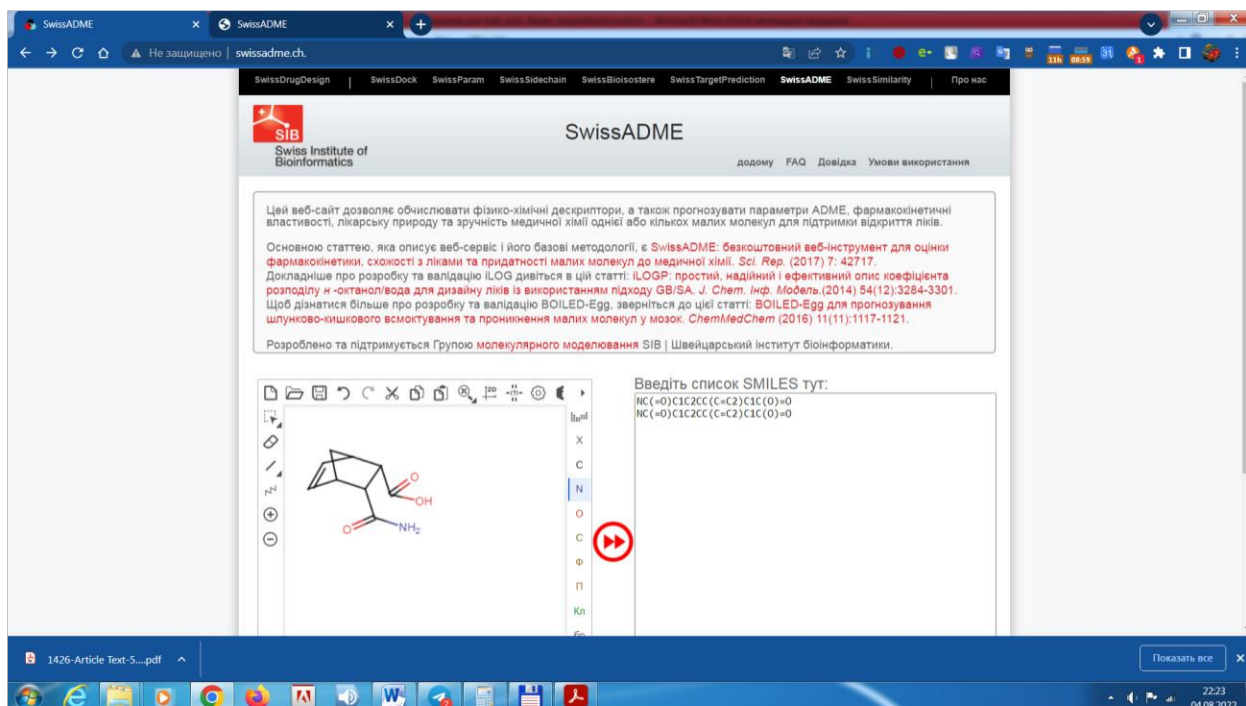


Рис. 4.10. Результат прогнозування параметрів ADME

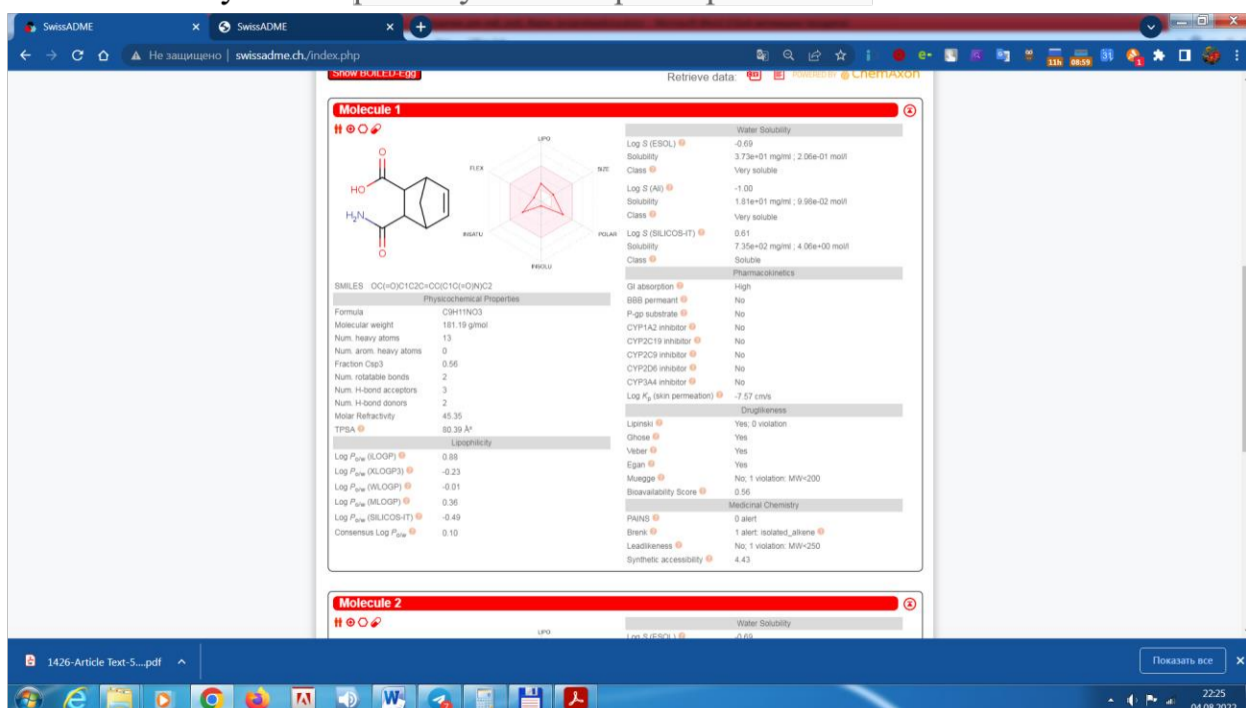


Рис. 4.11. Радарна схема прогнозування ADME сполуки 1.

Результати прогнозування ADME синтезованих речовин зображені у радарній системі (рис. 4.11).

Дослідження SwissADME підтвердило, що сполука 1 має терапевтичний потенціал для подальшої розробки ліків.

Завдання 1. Перевірити відповідність сполук критеріям Ліпінського та спрогнозувати параметри ADME за варіантами (табл.. 1.1 та 2.1).

Зробити висновки на основі розрахунків.

Список літератури

1. Рагойша А.А. Информационные технологии в химии: учебные материалы практикума. Ч. 2. Химическая структура. – Минск: БГУ, 2010. – URL: <http://www.abc.chemistry.bsu.by/2/>.
2. Ertl P. Molecular structure input on the web. Journal of Cheminformatics, 2010, 2:1. – URL: <http://www.jcheminf.com/content/2/1/1>.
3. Daylight Theory Manual. Daylight Chemical Information Systems, Inc., 2008. – URL: <http://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/index.html>. 5. Heller S.R., McNaught A.D. The IUPAC International Chemical Identifier (InChI). Chemistry International, 2009, 31, 1, p. 7 – 9
4. ACD/ChemSketch. Version 2012 for Microsoft Windows. Drawing Chemical Structures and Graphical Images Tutorial. / Advanced Chemistry Development, Inc. 2013. – 156 p.
5. Bienz S. Short Manual to the Chemical Drawing Program ChemDraw / S.
6. Bienz. University of Zurich. 2013. – 22 p.
7. MarvinSketch User's Guide. Available at: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/MarvinSketch+User%27s+Guide>
8. Ракша О. В. Інформаційні технології у фізичній хімії: навчально-методичний посібник / О. В. Ракша. – Донецьк: ДонНУ, 2013. – 98 с.
9. Конспект лекцій (опорний) з дисципліни “Комп’ютерна хімія” / уклад.: М. Л. Кулігін. – Херсон: ХНТУ, 2013 – 80 с.
10. Винник О.Ф. Застосування програмного засобу ACD/ChemSketch (Freeware) 12.0 для написання хімічних формул та моделювання хімічних процесів. Навчальний посібник. / О.Ф. Винник, О.М. Свєчнікова, Т.Я. Грановська. – Харків, 2018. – 92с.
11. <http://www.cambridgesoft.com/> – пакет програмного забезпечення
12. ChemOffice, зокрема, графічний редактор хімічних формул ChemDraw.
13. <http://www.acdlabs.com> – ACD/ChemSketch Freeware for personal or
14. academic use, пакет програмного забезпечення для малювання хімічних структур.
15. <http://www.chemaxon.com> – MarvinSketch, редактор хімічних формул.
16. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> – PubChem, відкрита база даних хімії
17. Національного інституту охорони здоров'я (NIH).
18. <http://www.chemspider.com> – ChemSpider, безкоштовна база даних хімічних структур.
19. <http://www.orgsyn.org/> – Organic Syntheses, база методик синтезу.

20. <https://www.emolecules.com/> – e-Molecules, онлайнний ресурс пошуку інформації у власній базі даних ресурсу та провідних хімічних каталогах і базах даних властивостей хімічних сполук.
21. <http://www.commonchemistry.org/> – база даних COMMON CHEMISTRY.
22. <http://nf.v.ukrintei.ua/> – Реєстр наукових фахових видань України.
23. <https://scholar.google.com/> – Google Scholar
24. <https://elibrary.ru/defaultx.asp> – eLIBRARY, наукова електронна бібліотека.
25. <https://www.elsevier.com/solutions/scopus> – Scopus, одна з найбільших уніфікованих реферативних баз даних рецензованої науково-дослідної літератури.
26. <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/> – Web of Science, база даних Інституту наукової інформації.
27. Прогнозування біологічної активності сполук з застосуванням комп'ютерних програм. Навчальний посібник / О.С. Бондар. – Чернігів: НУЧК імені Т.Г. Шевченка, 2018. – 64 с.
28. Lipinski, CA; Lombardo, F; Dominy, BW; Feeney, PJ (March 2001). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **46** (1–3): 3–26. doi:10.1016/S0169-409X(00)00129-0. PMID 11259830.