



Курс за вибором
“СУЧАСНІ КОМП’ЮТЕРНІ МЕТОДИ В ХІМІЇ”



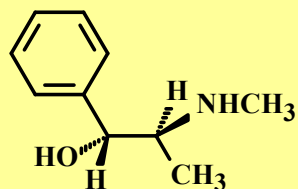
Молекулярне моделювання в дизайні (біо)активних молекул (вступ)

В. В. Іванов

Materials Chemistry Department
V. N. Karazin National University,
61077, Kharkiv, Ukraine

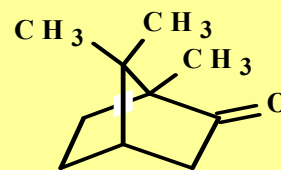
vivanov@karazin.ua

Природна медицина (фармакогнозія)



Ефедрин
(*Ephedra sinica*)

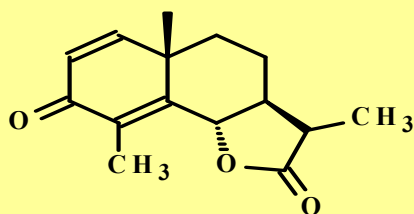
протиастматична дія



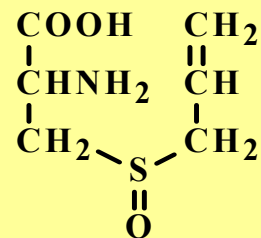
Камфора
(*Camphor tree*)

Тонизируют дыхательный центр

α-Сантонин
(*Wormwood*)

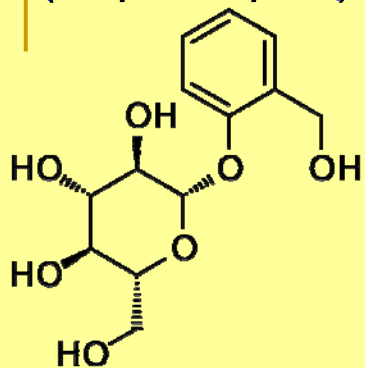


глистогінне



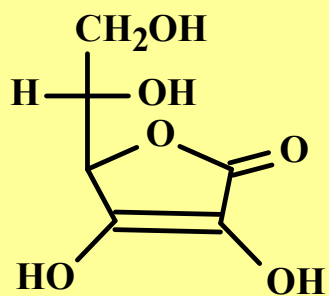
Алліїн
(*Часник*)

(Кора верби)



Саліцин

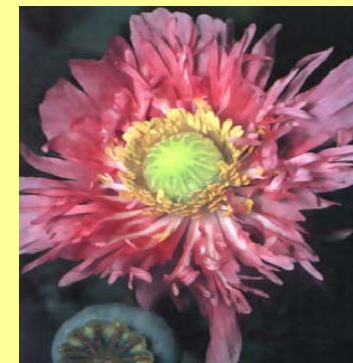
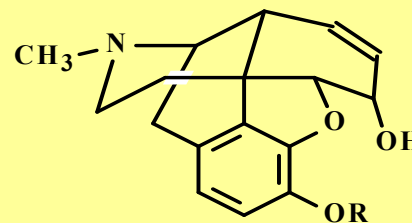
(Шиповник и др.)



Аскорбінова кислота

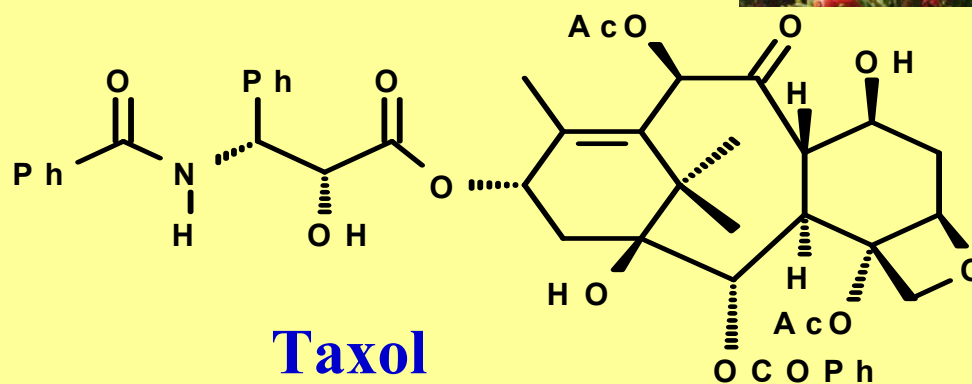
(вітамін С)

(Оріум порпу)



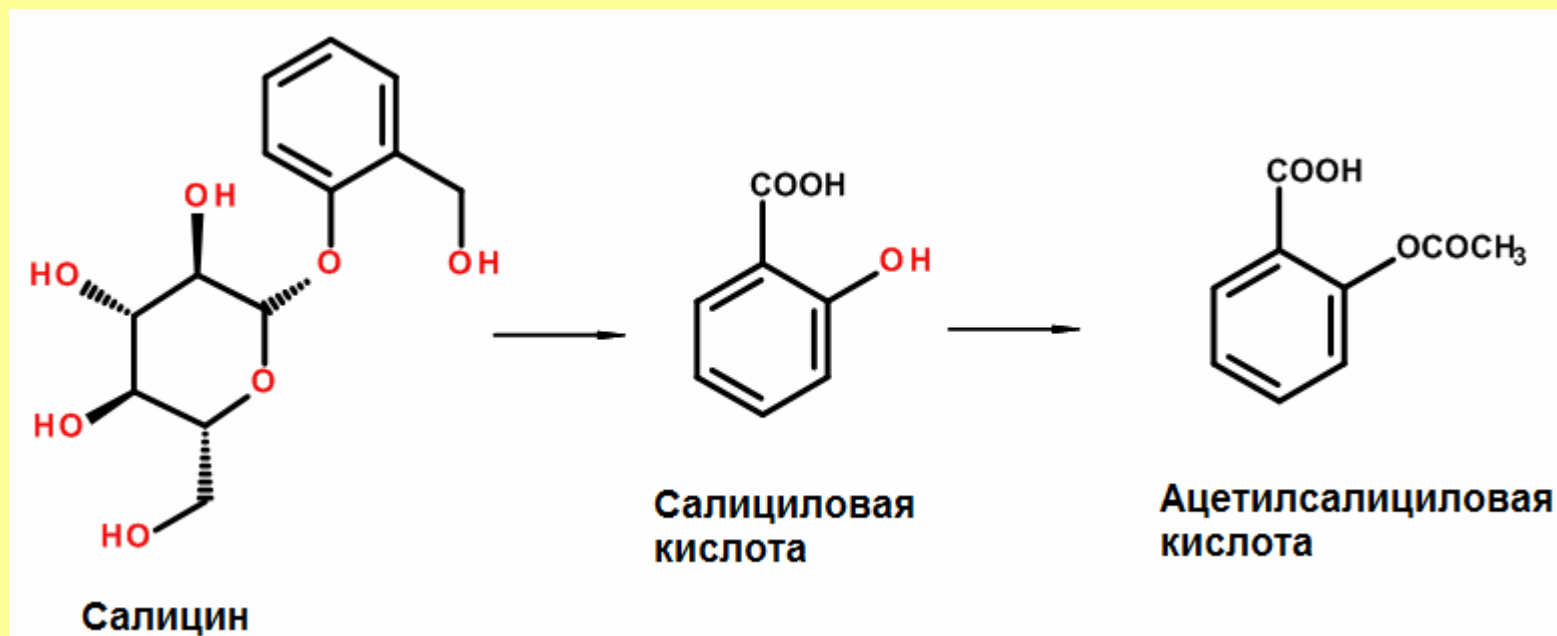
R = H - Морфін
R = CH₃ - Кодеїн

(Тис ягідний)



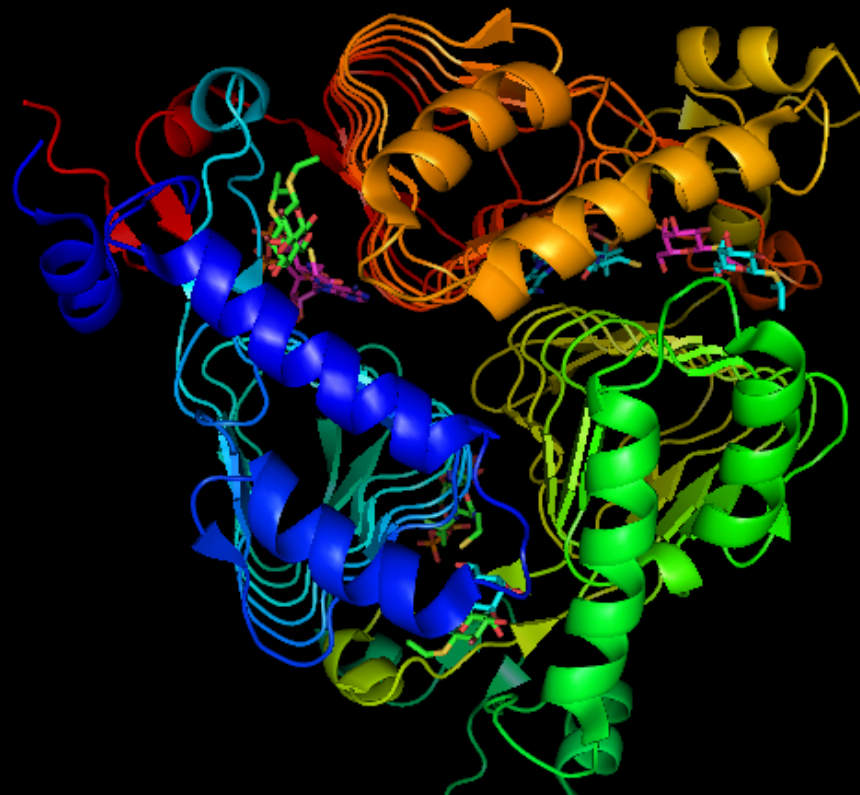
Taxol

протираканна дія



1863, Фридрих Байер

For Educational Use Only



1KRU.PDB

Ліганд

(низькомолекулярна сполука, лікарська сполука)

Мішень

(рецептор, фермент)

Основні підходи до розв'язку задачі прогнозу біоактивності

1) Структура мішені невідома, але структура ліганду відома:

ligand-based design,

QSAR (Qualitative Structure-Activity Relationship)

2) Структура мішені (рецептора, фермента,...) і ліганду відомі:

Structure-based design (Docking)

3) Структура мішені відома, але структура ліганду невідома:

De-novo design

4) Структура мішені і ліганду невідомі:

Комбінаторна хімія, "high throughput screening"

QSAR

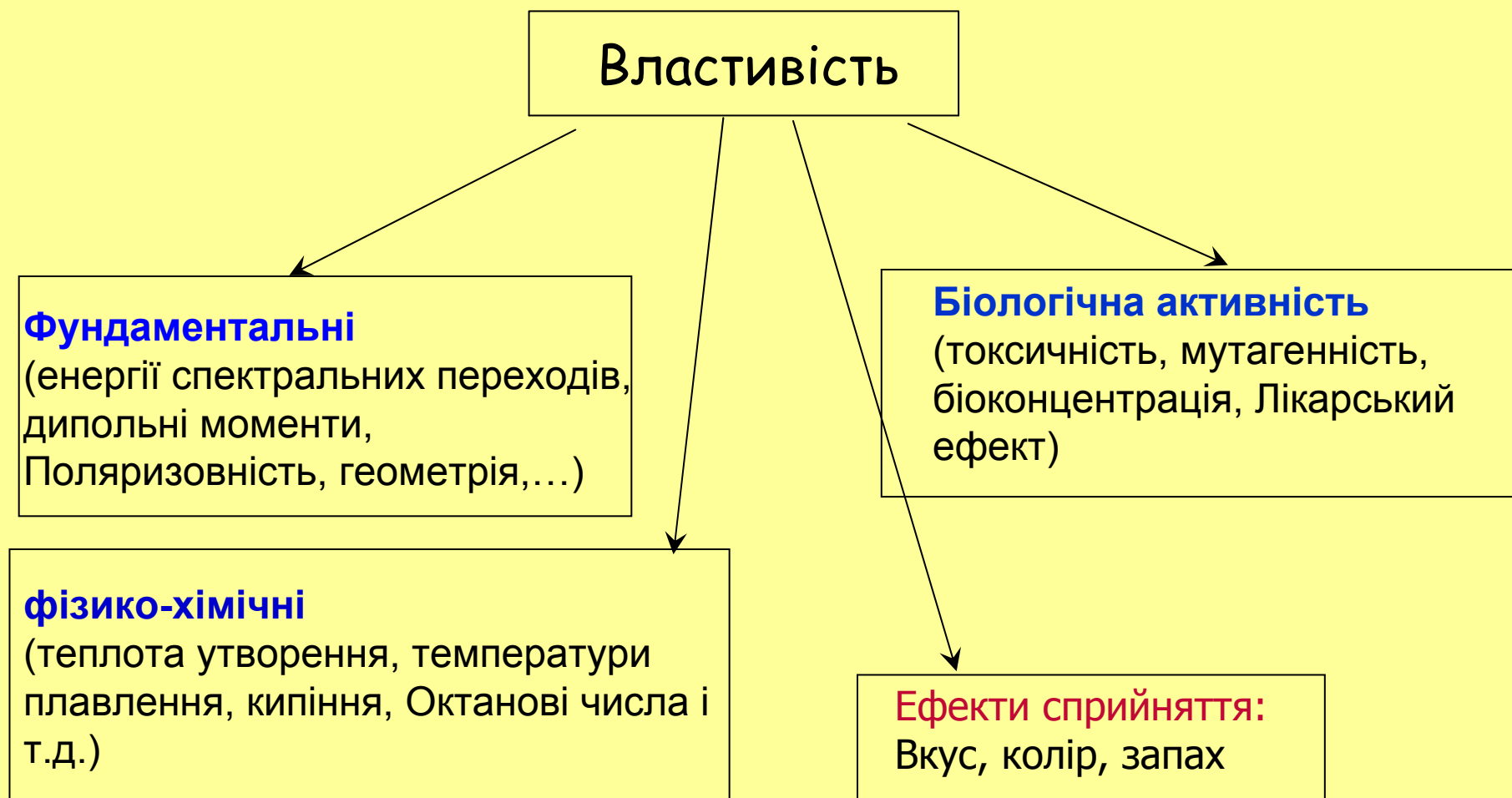
(Quantitative Structure-Activity Relationship)

QSAR це віртуальний (комп'ютерний, *in silico*) пошук закономірностей і математичних моделей, які кількісно або якісно описують будь-які властивості системи (біологічна активність, фізико-хімічні параметри, ефекти суб'єктивного сприйняття) в термінах дескрипторів хімічної структури.

Основні стадії побудови QSAR

1. Набір сполук з відомою активністю підрозділяється на навчальну та тестову вибірки.
2. Відбираються дескриптори, характеризуючі системи (молекули).
3. Аналіз кореляції вибраних дескрипторів зі своєю властивістю на прикладі навчальної вибірки з використанням методів статистики.
4. Побудова математичної моделі «структура-властивість»
5. Оцінка прогностичної здатності побудованої QSAR-моделі. Аналіз результатів тестового вибірки з відомими властивостями.

Що є «Властивістю» ?





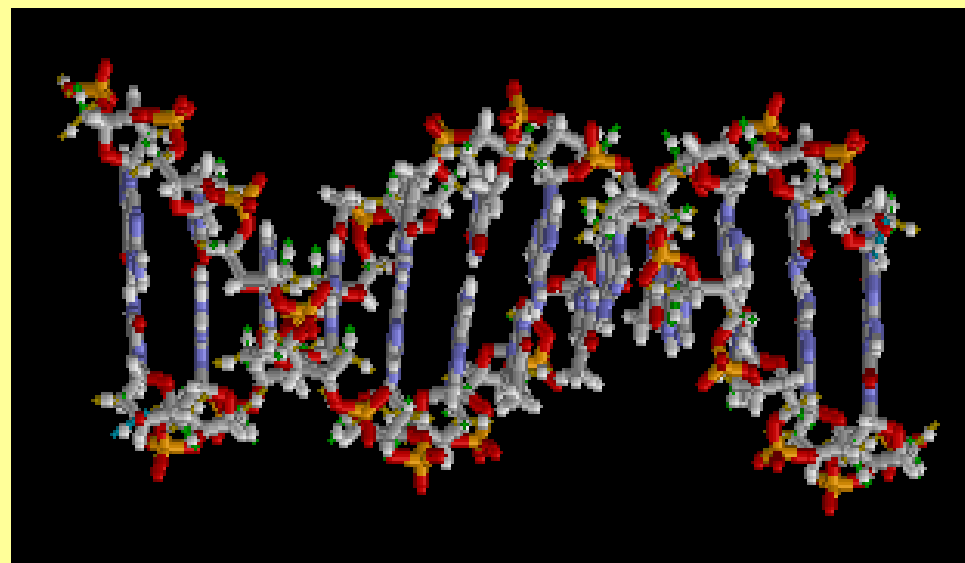
$$\text{Властивість} = F(d_1, d_2, d_3, d_4, \dots)$$

$d_1, d_2, d_3, d_4, \dots$ – дескриптори – індекси що описують різноманітні аспекти молекулярної будови

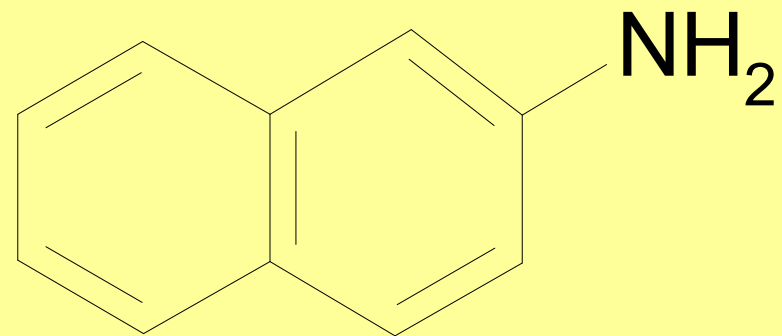
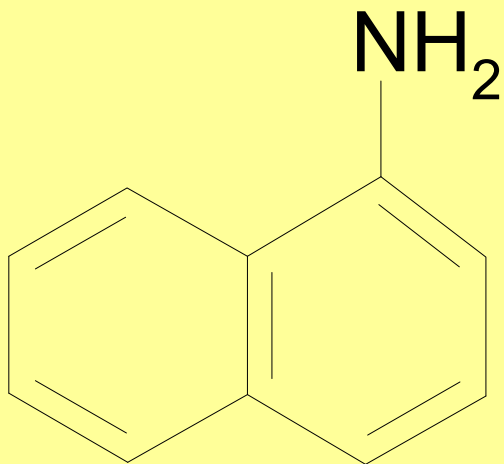
Трохи історії

- **1863** A.F.A.Cros. Токсичність спиртів (для ссавців) зворотно пропорційна розчинності спирту в воді.
- **1868** A.Crum Broun, T. Fraster “...Біологічна активність є функцією хімічної структури ...”
- **1893** C.Richet. Токсичність ефірів, альдегідів, спиртів, кетонів, і т.д. зворотно пропорційна розчинності у воді
- **1899, 1901.** H.H.Meyer, C.E.Overton. Наркотична здатність сполук залежить від параметрів розподілу речовини між водою та ліпоїдною біофазою .(закон Мейера-Овертона)

“Забезпечити специфічність взаємодії ліків з їх мішенями і, тим самим мінімізувати побічні ефекти та токсичність, які можуть виникати внаслідок взаємодії з іншими мішенями ”



α - і β - нафтіламіни



Роль QSAR в дослідженнях токсичності (екотоксичність)

Більш 100000 хімікатів в зовнішньому середовищі (<http://ecb.jrc.it>)

Високотоннаж > 2000	євросоюз	США
Повний набір даних	3%	7%
частковий	43%	50%
Немає даних	54%	43%

Кошти та тривалість тестов (за даними 1994 р.)

	\$	тривалість
мікро	62	5 мин.
<i>Daphnia magna</i>	703	48 ч.
Канцирогенність	>100000	2 года

Роль QSAR в розробці нових лікарських

- 1) Модель захворювання
- 2) Ідентифікація рецепторів
- 3) Скринінг групи потенціальних ЛВ (**hit identification**)

- 4) Віртуальний скринінг
- 5) Знаходження лідеру (**lead generation**)
- 6) Оптимізація лідеру (**lead optimization**)

7) (Пред)клінічні випробування

8) Ліки

Частка публікацій за QSAR проблематикою в останні роки

