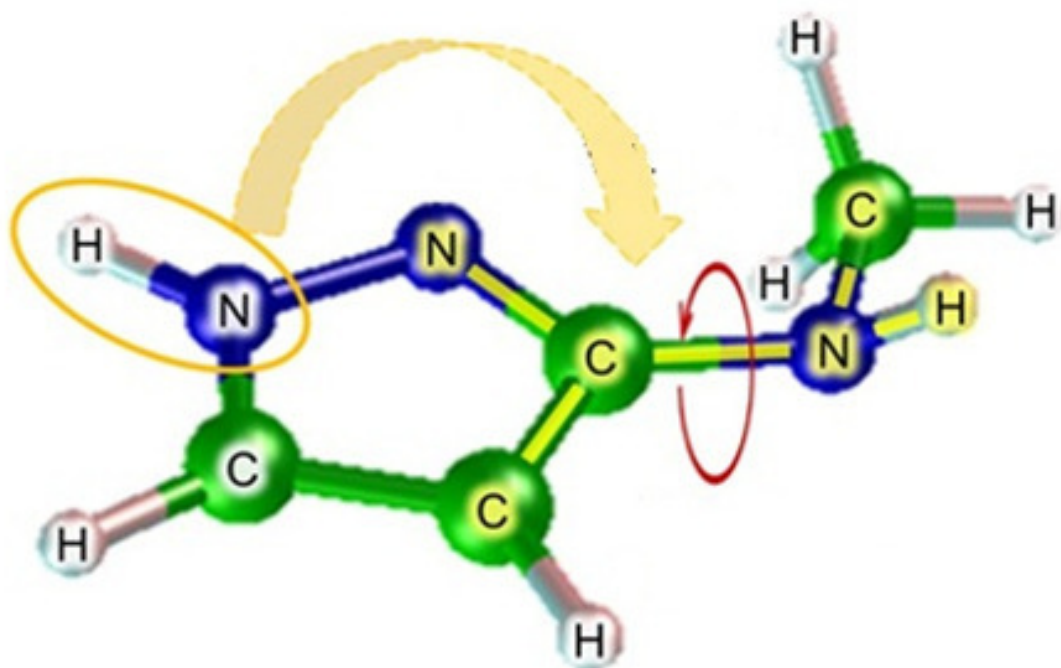


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЧЕРНІГІВСЬКИЙ КОЛЕГІУМ»  
імені Т.Г.Шевченка

О.С. Бондар

# ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК З ЗАСТОСУВАННЯМ КОМП'ЮТЕРНИХ ПРОГРАМ



Чернігів – 2018

УДК 004.54 (075.8)

ББК Г.р30-231

Укладач

кандидат технічних наук, доцент кафедри хімії Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка Бондар Олена Сергіївна

**Бондар О.С.**

Б 81 Прогнозування біологічної активності сполук з застосуванням комп'ютерних програм. Навчальний посібник / О.С. Бондар Чернігів: НУЧК імені Т.Г. Шевченка, 2018. – 64 с.

Затверджено вченою радою Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка, протокол №\_2\_ від \_26 вересня\_\_\_2018 р.

#### **Рецензенти:**

доктор педагогічних наук, професор кафедри інформатики та обчислювальної техніки Чернігівського національного педагогічного університету імені Т.Г. Шевченка Горошко Юрій Васильович

кандидат технічних наук, доцент кафедри фізичної хімії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Воробйова Вікторія Іванівна

Посібник складено для студентів, які навчаються за освітньо-професійною програмою бакалавра хімії або бакалавра середньої освіти (хімія). Він містить описання роботи пакету програм ACD/Labs і онлайн-ресурсів PASS та GUSAR та практичні завдання з їх використання. Оволодіння навичками використання цих програм є важливою компетентністю майбутнього фахівця хіміка.

## ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП.....	4
<b>РОЗДІЛ 1 ПАКЕТ ПРОГРАМ ACD/Labs ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ.....</b>	<b>8</b>
1.1 Програма ACD/ChemSketch.....	13
1.1.1. Структура робочого вікна і меню програми.....	13
1.1.2. Створення формул та схем реакцій.....	31
1.1.3. Створення формул полімерів .....	32
1.1.4. Рекомендації щодо запису формул сполук.....	33
1.2. Застосування пакету програм ACD/Labs .....	37
<b>РОЗДІЛ 2. ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ХІМІЧНИХ СПОЛУК.....</b>	<b>48</b>
2.1. Теоретичні основи прогнозування біологічної активності.....	48
2.2 Комп'ютерна система PASS.....	51
2.3. Прогнозування токсичності сполук за допомогою програми GUSAR.....	57
2.4. Застосування програм PASS та GUSAR.....	60
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>63</b>

## ВСТУП

Встановлення будови і властивостей речовин – одне з основних завдань хімічної науки, вирішення якого дозволяє синтезувати нові сполуки з заданими корисними властивостями.

Наразі існує потреба в пошуку нових або суттєво модифікованих речовин з високою біологічною активністю, які можуть використовуватися як лікарські препарати, засоби захисту рослин тощо.

Під «біологічною активністю» розуміють здатність сполуки впливати на процеси, які забезпечують життєдіяльність живих організмів.

Біологічний ефект впливу хімічної сполуки на організм розглядається, як підсумковий результат проходження речовини через ряд біокінетичних фаз: абсорбцію (поглинання), розподіл, біологічну трансформацію (метаболізм) і екскрецію (виведення з організму).

Науково обґрунтований пошук сполук з біологічною активністю базується на вченні про зв'язок між структурою хімічних речовин і їх фізико-хімічними властивостями, з однієї сторони, і біологічною дією, з іншої сторони.

Однак навіть перевірені закономірності не завжди є основою для абсолютної достовірності передбачень, тому що: речовини з різною хімічною структурою можуть забезпечувати подібний ефект; речовини з подібною структурою можуть давати відмінний ефект; реакції живого організму на дію хімічної сполуки часто носять неспецифічний характер. Але цілком очевидно, що специфічна дія сполук визначається їхньою хімічною структурою. При цьому під хімічною структурою розуміють усю сукупність фізико-хімічних характеристик речовини.

Хімічна реакція взаємодії «речовина-рецептор» відповідає закону діючих мас. Між речовиною і субстратом (живий організм) виникає хімічний зв'язок. Тому біологічний ефект при контакті речовини (ксенобіотика) з рецептором визначається значною мірою типом хімічного зв'язку.

Розрізняють такі напрямки у вивченні проблеми «структура-дія»:

- вивчення зміни біологічної активності при введенні різноманітних радикалів у структуру молекули речовини;
- визначення зв'язку активності молекул ксенобіотика з оптичною ізомерією;
- вивчення зв'язку активності із просторовою будовою молекул ксенобіотиків;
- дослідження залежності активності ксенобіотиків від щільності електричних зарядів окремих частин молекул.

У загальному випадку ксенобіотики можна розділити на три групи [1]:

1. Інертні сполуки, які не піддаються біотрансформації і виділяються в незмінному вигляді. Таки сполуки, як правило, мають неспецифічну дію, основною рисою якої є пригнічення всіх функцій організму.

2. Сполуки зі специфічною дією, що є результатом їх реакцій з певними компонентами біологічних структур. Специфічно діючі речовини, як правило, зазнають перетворень в організмі.

3. Сполуки з неспецифічною дією.

Зв'язок структури і біологічного ефекту спочатку був вивчений на прикладі рядів речовин з неспецифічними властивостями. Так, встановлено, що нормальні вуглеводні радикали мають більш виражений токсичний ефект у порівнянні з розгалуженими ізомерами, це зокрема стосується спиртів. Крім того, циклічні вуглеводні більш токсичні, ніж лінійні (циклопропан та інш.). Підвищення розчинності за рахунок введення ОН- груп токсичний ефект знижує. Вуглеводні більш токсичні, ніж відповідні спирти. Введення галогенів в органічні молекули підсилює їх отруйність, особливо в лінійних ланцюгах. Для галогенів токсичність зростає у ряду  $F < Cl < Br < J$ .

Введення нітро-, нітросо-, аміногруп, ацетилювання, карбоксилювання суттєво змінює токсичний ефект відповідних похідних. Особливо високою токсичністю вирізняються нітроароматичні і аміноароматичні сполуки: нітробензол, динітробензол, анілін, толуїдини, ксилідини.

Карбоксилювання і ацетилювання різко знижують токсичність, тому що

підсилюється полярність і, отже, гідрофільність молекул, а це перешкоджає нагромадженню речовини в клітині.

Відомо також, що перші представники багатьох гомологічних рядів більш токсичні порівняно з наступними членами ряду.

Підсилює хімічну активність органічних сполук наявність кратних зв'язків: чим більше ненасиченість, тим більше отруйність. При цьому відомі групи речовин, які є виключенням з цього правила - хлорзаміщені вуглеводні з кратними зв'язками мають низьку гепатотоксичність.

Просторова ізомерія органічних сполук також впливає на їх токсичність. Токсичність зменшується в ряду пара > мета > орто - ізомери. Відмінності у біологічній активності мають і оптичні ізомери. Симетричні ізомери більш токсичні, ніж асиметричні. Так для хлоретанів у такому випадку показник токсичності змінюється в 2 рази.

Для вивчення кількісних залежностей «хімічна структура – біологічна активність» найчастіше застосовується метод Ханча. Ханч показав, що біологічна активність, у межах близьких за структурою біологічних речовин, визначається сумою гідрофобних + електронних + стеричних ефектів молекул.

Метод Ханча дає можливість з великою точністю прогнозувати токсичну дію органічних речовин і такі види біологічних ефектів, як антимікробна активність хімічних препаратів та антибіотиків, фунгіцидна, пестицидна, гербіцидна активність різних органічних сполук.

У загальному випадку залежність біологічної активності речовин від хімічної структури можна представити рівнянням:

$$\lg C = -k_1(\lg P_2) + k_2(\lg P) + k_3\sigma + k_4E_S + k_5, \text{ де}$$

C – молярна концентрація, що викликає певну величину відповідної біологічної реакції;

P – коефіцієнт розподілення октанол/вода;

$\sigma$  – електронна константа Гамета – Тафта;

$E_S$  – стерична константа Тафта.

Замість коефіцієнтів  $P$ , можуть використовуватися константи гідрофобності Ханча:

$$\pi = \lg P_X - \lg P_H, \text{ де}$$

$P_X$  – коефіцієнт розподілення октанол/вода для заміщеного гомолога;

$P_H$  – те ж для незаміщеного гомолога.

$\pi$  – величина, яка характеризує внесок замісника у величину коефіцієнта розподілу.

Іншим методом є метод Фрі-Вільсона, який припускає, що внесок від замісників у складі структурних аналогів є сумарним від ефектів кожної одиниці, що заміщує і загальну біологічну активність хімічної речовини можна розрахувати за рівнянням:

$$A_i = \mu + \sum a_i \cdot x_i, \text{ де}$$

$A_i$  – активність кожної сполуки серії;

$\mu$  – загальна середня активність або внесок у сумарну активність незмінної частини молекули;

$a_i \cdot x_i$  – внесок кожного із замісників у положенні  $X$ .

Емпіричні константи поєднують у собі ефекти таких важливих чинників, як гідрофобність, стеричні і електронні властивості молекул. Тому вони можуть застосовуватися тільки для серії аналогів і не можуть застосовуватися для вивчення серії інших речовин, що відрізняються за типом біологічної дії.

Також оцінити біологічну активність сполук дозволяє використання методу комп'ютерного прогнозування. Це метод базується на застосуванні різних математичних моделей, які будують на основі аналізу зв'язку «структура – активність» для вже відомих сполук або на основі моделювання зв'язування структур з відомою або уявною мішенню. Використання комп'ютерного прогнозування дозволяє достатньо швидко здійснити оцінку великої кількості сполук на прояви різних видів біологічної активності.

Посібник містить опис пакету програм ACD/Labs, ресурсів PASS і GUSAR та практичні завдання з їх використання.

## РОЗДІЛ 1

### ПАКЕТ ПРОГРАМ ACD/Labs ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Пакет ACD/Labs (Advanced Chemistry Development, Inc.) включає наступні програми:

Програма	Опис
<b>2D NMR Manager</b>	програма для обробки та керування даними різних типів спектроскопічних та хроматографічних досліджень. Дозволяє обробляти дані наступних типів: vas-спектри та дані LC-MS або GC-MS (MS Manager); дані LC-GC (ChromManager); спектри ЯМР (NMR Manager); експериментальні криві (Curve Manager); спектри випромінювання UV-Vis, інфрачервоного, Near-IR, Raman (UV-IR Manager).
<b>2D NMR Predictor</b>	програма для обробки даних і прогнозування ЯМР-спектрів, яка дозволяє застосовувати фазову та базову корекцію, вибір піку та інтеграцію до спектра; деталізувати будь-яку вибрану спектральну область, щоб позначити спектральні лінії та хімічні зсуви, які відповідають певним атомам; представляти спектр у тривимірному зображенні; здійснювати пошук користувацьких баз даних за спектральними параметрами, типом ядра, хімічною будовою, формулою.
<b>3D Viewer</b>	програма для перетворення двохмірних структур у трьохмірні різних типів.
<b>ACD 1D NMR Manager</b>	програма для роботи з базами експериментальними даних, що містять спектри, хімічні структури, результати аналізу (таблиця піків, анотації), а також нотатки користувача. Має інструмент пошуку за повним спектром або спектральними областями, піками, спектральними параметрами, формулою, молекулярною масою та текстовими даними користувача.



<b>ACD Spectra Databasing</b>	програма для створення, редагування, перегляду баз даних спектрів різних типів.
<b>ChemBasic</b>	об'єктно-орієнтована мова програмування для презентації та маніпулювання молекулярною структурою, пов'язаними об'єктами та всім вмістом програм ACD/Labs. Вона має всі елементи мови програмування: числові та рядкові змінні, масиви, керування потоком та умовні оператори, процедури вводу/виводу тощо.
<b>ChemFolder</b>	програма для створення та роботи з базами даних, що містять інформацію про хімічну структуру, хімічні реакції, текстову інформацію.
<b>ChemSketch</b>	програма для запису формул речовин та схем реакцій і проведення найпростіших розрахунків.
<b>Chrom Manager</b>	програма для обробки хроматограм, (корекція базової лінії, вибір піків і інтеграція піків); створення звітів для кожної хроматограми з анотацією, структурою та таблицею піків. Інтегрована з програмами Waters Millennium32, ACD/LC Simulator та ACD/GC Simulator, що дає змогу прогнозувати час виходу нової суміші на основі експериментальних даних та оптимізувати експериментальні хроматограми для прогнозування оптимальних умов для розділу сполук.
<b>CNMR DB</b>	програма для генерації $^{13}\text{C}$ ЯМР спектрів органічних сполук (має базу з понад 1 700 000 сигналів для більш ніж 133.000 сполук) і створення власних спектральних баз даних.
<b>CNMR Viewer</b>	програма, яка дозволяє обробляти, переглядати та друкувати $^{13}\text{C}$ ЯМР спектри.
<b>Combi NMR</b>	програма для створення і обробки спектральних баз даних, також містить інструменти для редагування спектрів.

<b>Curve Manager</b>	програма для обробки, аналізу та редагування, збереження даних у вигляді графіків, отриманих за допомогою термічного аналізу, калориметрії, титриметрії, механічного аналізу, XRF, спектроскопії та ін. Дозволяє збільшувати будь-яку частину кривої, змінювати налаштування зовнішнього виду кривої, назв осей та напрямків; додавати формули хімічних структур; вимірювати вертикальні та горизонтальні відстані на кривій; вибирати піки кривої та точки перегину і отримати таблицю піків та обчислювати їх площу; здійснювати регресійних аналіз кривих; створювати бази даних оброблених кривих.
<b>Custom Dictionary Tool</b>	програма для створення баз даних різних структур та їх назв, з якими можна працювати через інтерфейс ACD / Dictionary.
<b>GC Simulator</b>	програма, яка містить алгоритм для прогнозування хімічного розділення сумішей, заснованого на різниці у температурах кипіння.
<b>ACD / HNMR (HNMR DB та HNMR Viewer)</b>	програма для розрахунку ЯМР спектрів органічних структур. Дозволяє розширити будь-яку вибрану спектральну область і призначити спектральні лінії та хімічні зсуви для атомів Гідрогену. Симулює роботу фактичного спектрометра, що дозволяє вказати робочу частоту та ширину лінії. За допомогою ACD/HNMR можна створити та/або оновити базу даних з експериментальними та літературними хімічними даними та константами зчеплення.
<b>LC Simulator</b>	програма оптимізації параметрів проведення хроматографічних досліджень. Дозволяє оптимізувати градієнт, температуру, співвідношення розчинника, концентрацію, рН, передбачити оптимальні умови розділу та час утримання сполук за допомогою експериментальних даних та прогнозу фізико-хімічних властивостей з метою досягнення оптимальної роздільної здатності.

<b>Log D</b>	програма для розрахунку коефіцієнта розподілення октанол-вода ( $\log P$ ) практично будь-якої органічної структури при будь-якому рН, а також властивостей, які корелюють з $\log P$ . Програма дозволяє обчислити $\log D$ (з або без врахування розподілу іонних пар); визначити домінуючу іонну форму хімічної структури у водно-октанольної суміші; обчислити коефіцієнт біоконцентрації (BCF) та коефіцієнт адсорбції органічного вуглецю ( $K_{oc}$ ) при будь-якому значенні рН. Доступно відображення поточних результатів у формі таблиці і в формі графіку.
<b>Log P Accuracy Exchanger</b>	програма дозволяє створювати базу даних молекул, які можна додати з вікна ChemSketch (потім додати експериментальний $\log P$ або $\log D$ вручну в підменю User Data) або імпортуючи з SD-file (SD-файл може вже містити експериментальний $\log P$ або $\log D$ ). Використання цієї бази даних дозволяє значно підвищити точність прогнозування $\log P$ для відповідних класів органічних молекул.
<b>Log P DB</b>	програма, яка дозволяє розраховувати коефіцієнт розподілення октанол-вода ( $\log P$ ) з довірчим інтервалом 95% при рН, для якого існує нейтральна форма молекули; обчислити коефіцієнт біоконцентрації (BCF) та коефіцієнт адсорбції органічного вуглецю ( $K_{oc}$ ) при будь-якому значенні рН; має базу даних з понад 14 600 хімічних структур з посиланнями на експериментальні значення $\log P$ .
<b>MS Manager</b>	програма для візуалізації, обробки, друку та аналізу мас-спектрів та LC-MS і GC-MS даних.
<b>Name</b>	програма, яка дозволяє генерувати назви сполук за систематичною (Index name) та IUPAC номенклатурою. Містить інструменти, які дозволяють показати нумерацію атомів і скопіювати назву в буфер обміну.

<b>pKa dB</b>	програма для розрахунку константи іонізації кислот (pKa) за стандартних умов (25°C та нульова іонна сила) з довірчим інтервалом 95% та літературними посиланнями, якщо такі є. При розрахунку автоматично перевіряється наявність альтернативних іонних та/або таутомерних форм структури. Пошук здійснюється за допомогою створеної користувачем бази даних, або внутрішньої (поставляється ACD) бази даних, що містить більше 15 900 хімічних структур із посиланнями на більш ніж 31 000 експериментальних значень pKa.
<b>SolDB</b>	програма для розрахунку розчинності речовин у воді (г/л, моль/л, logS, log 1/S) при будь-яких значеннях рН за стандартних умов (25° С і нульова йонна сила). Розрахунок проводиться для нейтральної форми сполуки, показана залежність розчинності від рН; розчинність при додаванні чистої речовини в небуферовану воду.
<b>UI-VR Manager</b>	програма для візуалізації, обробки та аналізу IR або Near-IR, Raman, UV-Vis та флуоресцентних спектрів. Створення баз даних спектрів, асоційованих спектральних параметрів та структур, яка відповідають спектру. Також містить інструмент створення спектру за допомогою завантаження точок даних, зміни його вигляду за допомогою режиму горизонтального, вертикального чи прямокутного масштабування, додавання хімічної структури до спектру, копіювання вмісту робочого середовища (спектр, структура та таблиці) в буфер обміну для вставки в інші програми Windows, створення та друку звітів з вікна програми, копіювання звітів у вікно ChemSketch для редагування. Програма дозволяє здійснювати регресійний аналіз даних.
<b>XNMR</b>	програма для роботи з базами ЯМР ( <sup>19</sup> F, <sup>31</sup> P, <sup>15</sup> N) спектрів.

Під час запуску програм 2D NMR Predictor, ACD 1D NMR Manager, CNMR DB, HNMR DB, Log D, Log P Accuracy Exchanger, Log P DB, Name, pKa dB, SolDB, XNMR відкривається стартове вікно ACD/ChemSketch з панеллю інструментів, яка дозволяє перейти до відповідних розрахунків. Під час запуску інших програм (крім ChemBasic та Custom Dictionary Tool) у робочому вікні на нижній панелі інструментів є кнопка переходу до ChemSketch.

## 1.1 Програма ACD/ChemSketch

Програма ACD/ChemSketch є однією з базових у пакеті ACDLabs [2]. Вона використовується для графічного зображення молекулярних структур та визначення їх найпростіших параметрів. Програма підтримує роботу з форматами Windows Metafile (\*.wmf), MDL molfile (\*.mol), ChemSketch 1.0 molfile (\*.mst), ChemSketch 1.0 RPT file (\*.rpt), CS ChemDraw CHM file (\*.chm), CS ChemDraw CDX file (\*.cdx), REACCS RXN file (\*.rxn), ISIS/ Sketch BIN file (\*.skc).

### 1.1.1. Структура робочого вікна і меню програми

Редактор ChemSketch має два режими: **Structure** (Структура) і **Draw** (Малювання), які відрізняються призначенням та набором інструментів. Режим **Structure** призначений для створення молекулярних і структурних формул речовин, схем і рівнянь. Режим **Draw** зручний для створення текстових блоків, схем, таблиць, різних графічних об'єктів і їх редагування. Для переходу з одного режиму в інший слід натиснути відповідну кнопку.

Стартове вікно програми ACD/ChemSketch у режимі Structure показано на рис.1.

До елементів стартового вікна можна віднести:

**Область назви.** В цій області відображається ім'я поточного файлу. При створенні нового файлу ім'я за змовчанням – noname01.

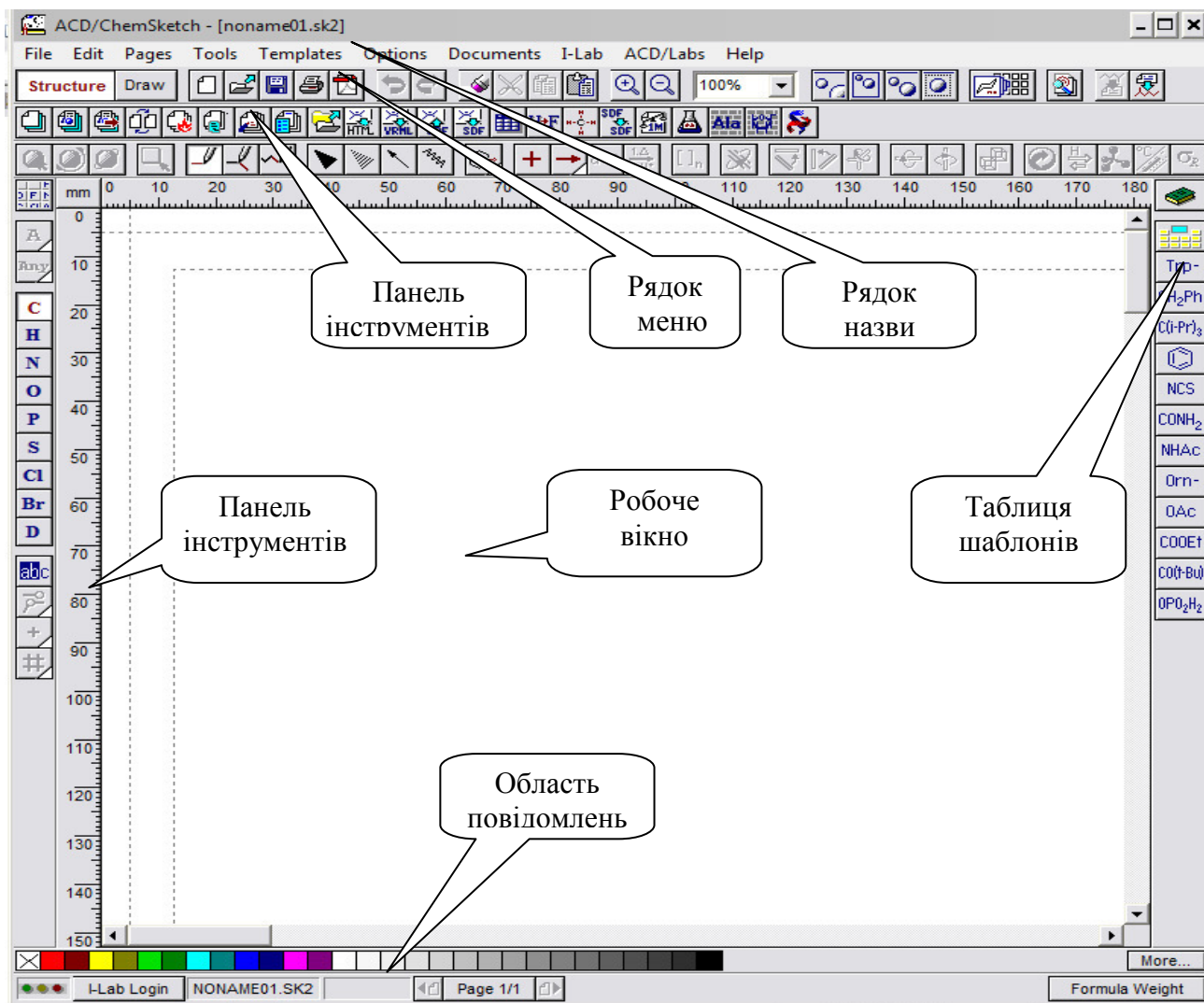


Рис. 1 Вікно програми ACD/ChemSketch.








**Область меню.** Включає наступні пункти меню (для режиму **Structure**):

- File (Файл);
- Edit (Редагування);
- Pages (Сторінки);
- Tools (Інструменти);
- Templates (Шаблони);
- Options (Опції);
- Documents (Документи);
- ACD/Labs (Переключення між програмами пакету);
- Help (Довідка).



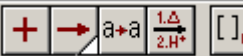

**Панель інструментів** (горизонтальна) містить три рядки кнопок:









Перший рядок: переключення між режимами Structure і Draw, редагування, збереження, друк файлу, елементи редагування (конвертація в pdf), видалення структури чи окремих її елементів, зміна масштабу, вікно шаблонів, пошук за структурою, назвати структуру, згенерувати формулу по назві.

Другий рядок:


	керування сторінками документу (додавання, дублювання, копіювання, видалення, перейменування, додавання анотації).
	конвертація документу в інший формат (HTML, VRML, SDF).
	додавання таблиці в документ.
	переміщення елемента.
	додавання атомів Гідрогену до структури.
	калькулятор приготування розчинів з заданою концентрацією певної сполуки.
	побудова молекули ДНК/РНК за заданою послідовністю нуклеотидів.

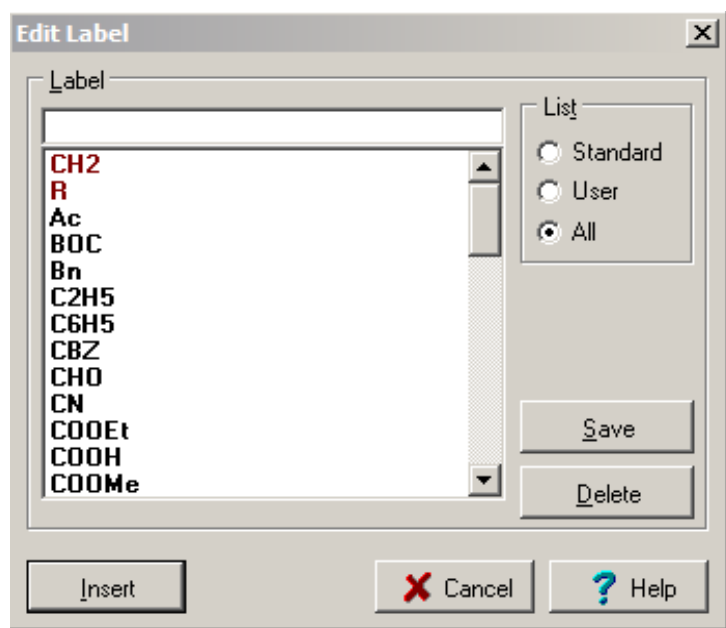
Третій рядок:

	виділення, переміщення, зміна розміру, обертання структури.
	створення зв'язків різних типів (звичайний вуглецевий ланцюг, стерео- координатні зв'язки, Маркуш-структура).
	елементи запису хімічних реакцій (знак «+», різні типи стрілок, атом-атом карта, інструмент створення полімерних структур).
	зміна положення атома.

	зміна положення зв'язку по горизонталі, вертикалі, під кутом.
	переворот структури зліва на право, зверху вниз.
	створення нового шаблону виділеної структури.
	впорядкування структури.
	пошук можливих таутомерних форм.
	3D-оптимізація структури.
	визначення температури кипіння речовини, її залежності від тиску.
	обчислює електронні константи ( $\sigma$ ) різних типів замісників (наприклад, індуктивних, резонансних, мета, пара тощо).

### Панель інструментів (вертикальна)

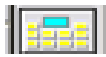
містить кнопки для побудови молекулярних структур в робочій області. Вона містить найбільш поширені в органічних молекулах атоми (C, H, N, O, P, S, Cl, Br). Інші атоми і радикали доступні через кнопку  :



Також є кнопка для додавання радикалів та встановлення зарядів на атомах.



**Робоче вікно** призначено для структур та схем хімічних реакцій.

**Таблицю шаблонів** (кнопка ) і перелік останніх використаних шаблонів за назвою наведено на рис. 2.

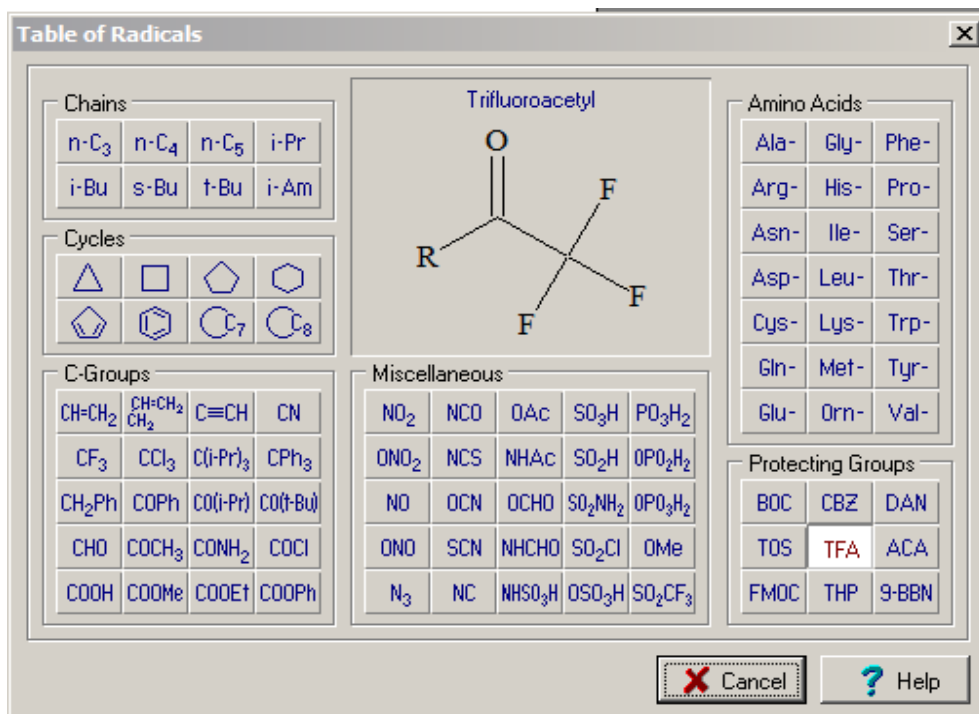
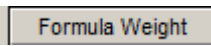


Рис. 2. Таблиця шаблонів

**Область повідомлень** містить інформацію про ім'я, номер і загальну кількість сторінок у документі, параметри структури, яка знаходить у робочому вікні. Перелік доступних параметрів структури – кнопка  у правому нижньому куті програми (напис на кнопці відповідає поточному параметру).

**Палітра кольорів** відображається горизонтально під робочим вікном і дозволяє змінювати колір вибраних об'єктів.

## FILE

Даний пункт меню містить стандартні команди, налаштування та перелік останніх відкритих файлів.

**New** – створити новий файл.

**Open** – відкрити раніше створений файл.

**Close window** – закрити поточне вікно.

**Save / Save As / Save All** – зберегти файл / зберегти в обраному форматі / зберегти всі відкриті документи.

**Export** – експортувати вмісту активного документа в один з підтримуваних зовнішніх форматів.

**Import** – імпорт вмісту активного документа з одного з підтримуваних зовнішніх форматів.

**Run ChemBasic** – відобразити діалогове вікно для запуску програми (.BAS) написаної за допомогою ACD/ChemBasic, вказавши її назву та розташування.

**Forms Manager** – відобразити діалогове вікно диспетчера форм для ACD/ChemBasic.

**Print** – друк файлу.

**Page setup** – відкрити діалогове вікно для вибору налаштувань параметрів сторінки.

**Printer setup** – налаштування друку.

**Send** – надіслати файл (за наявності підключення до мережі Internet та синхронізації з Microsoft Outlook або іншою аналогічною програмою).

**File Associations** – дозволяє встановити асоціації форматів файлів з програмою.

**Exit** – вихід з програми.

## EDIT

Даний пункт меню містить стандартні функції редагування та функції копіювання структури у різні формати.

**Undo** – скасування попередньої дії.

**Redo** – повернення скасованої дії.

**Cut** – вирізання фрагменту в буфер обміну.

**Copy** – копіювання фрагменту в буфер обміну.

**Paste** – вставка фрагменту з буферу обміну.

**Delete** – видалення виділених об'єктів у вікні програми.

**Select All** – виділення всіх об'єктів у вікні програми.

**Insert Object** – вставка об'єкту.

**Edit Object** – редагування об'єкту.

**Clear** – видалення виділеного фрагменту.

**Select fragment** – автоматичне виділення атомів та зв'язків певного фрагменту як один атом.

## PAGES

Даний пункт меню містить функції для роботи з сторінками документа.

**New** – створити нову сторінку.

**Rename** – перейменувати сторінку.

**Delete** – видалити сторінку.

**Color** – змінити колір робочого вікна сторінки.

**Previous** – перехід до попередньої сторінки документа.

**Next** – перехід до наступної сторінки документа.

**First** – перехід до першої сторінки документа.

**Last** – перехід до останньої сторінки документа.

## TOOLS

Даний пункт меню містить інструменти редагування структур та визначення їх властивостей.

**Clean Structure** – перевірка відповідності молекули стандартним довжинам зв'язків та величини кутів. Якщо відповідність відсутня, що часто буває при створенні молекули вручну, то вносяться відповідні виправлення.

**Check Tautomeric Forms** – пошук можливих таутомерних форм (рис. 3).

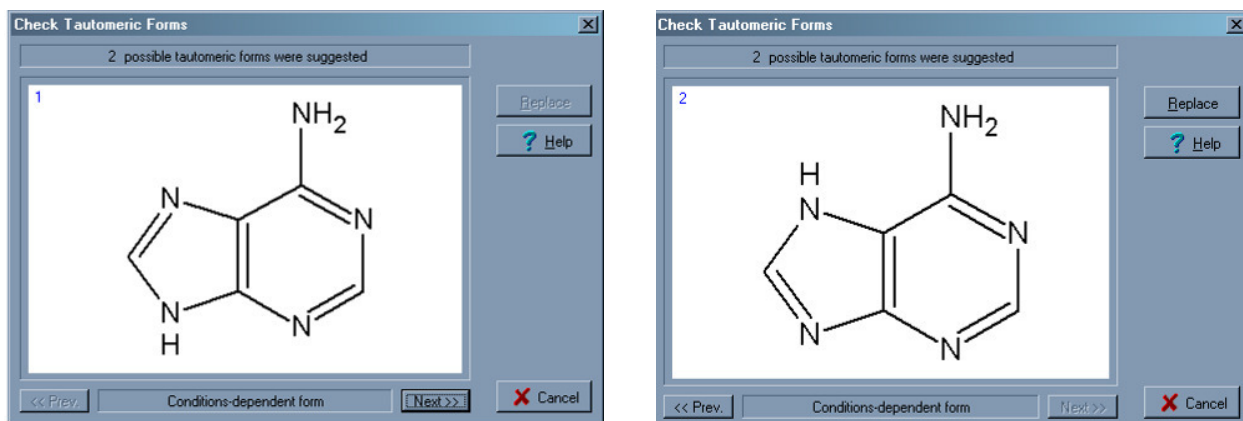


Рис.3. Можливі таутомерні форми аденіну.

**3D structure optimization** – 3D-оптимізація структури (рис. 4).

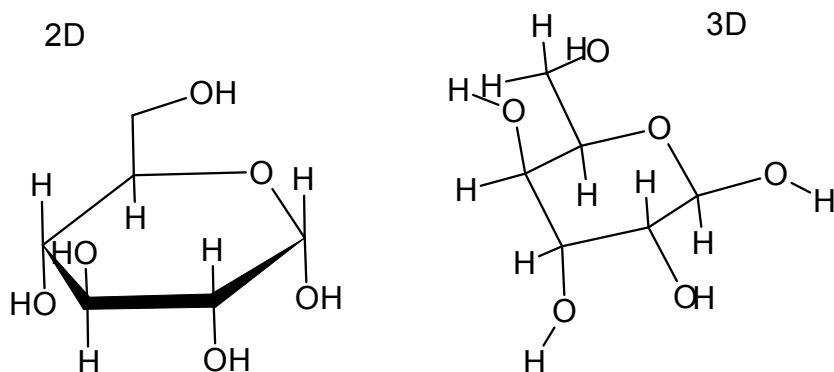
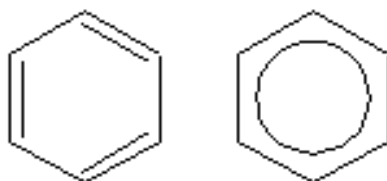


Рис.4. Двох- і трьохмірні варіанти зображення молекулярної структури глюкопіранози.

**Calculate boiling Point** – визначення температури кипіння речовини, тиск пари, ентальпії випаровування, і точки спалаху для обраної структури.

**Show Aromaticity** – перетворення системи подвійних зв'язків в делокалізовані подвійні зв'язки в ароматичних кільцях для обраної структури (фрагменту):




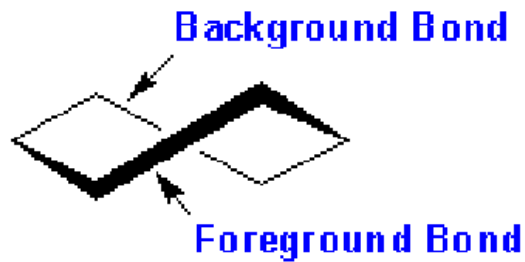
**Hide Aromaticity** – перетворення делокалізованих подвійних зв'язків в систему подвійних зв'язків для обраної структури (фрагменту).

**Expand Shorthand Formulae** - розширює мітку на основі скороченої формули, вставленої за допомогою інструмента «Edit Atom Label». Виберіть мітку, яку необхідно розширити, і виберіть цю команду.

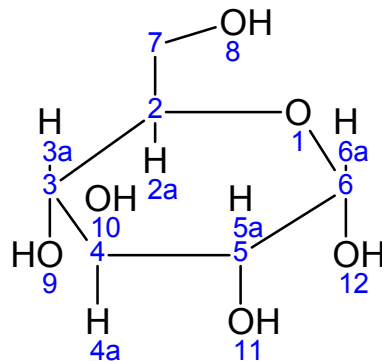
**Add Explicit Hydrogens** – додати атоми Гідрогену до максимальної валентності.

**Remove Explicit Hydrogens** – видалити атоми Гідрогену, крім атомів функціональних груп.

**Bring Bond(s) to Front / Send Bond(s) to Back** – зміна розташування зв'язків, які перетинаються (аналог кнопки  при натиснутій клавіші SHIFT):



**Auto Renumbering** – автоматична нумерація атомів в молекулі (рис 5).



6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4,5-tetrol

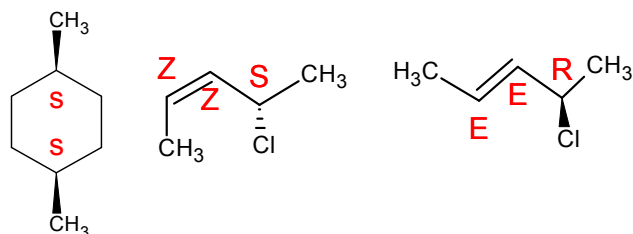
Рис. 5. Нумерація атомів глюкопіранози.

**Clear Numbering** – скасувати нумерацію атомів в молекулі.

**Generate Name from Structure** – генерування IUPAC назви молекули за її структурою.

**Generate Structure from Name** – генерування структури за її назвою IUPAC.

**Generate Stereo Descriptors** – генерування стерео дескрипторів для хіральних та псевдо хіральних сполук та для конфігурацій за подвійним зв'язком:



**S** та **R** описує конфігурацію хіральних центрів;

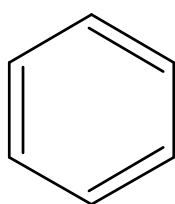
**E** та **Z** описує конфігурацію за подвійним зв'язком;

**r** та **s** описує конфігурацію псевдохіральних центрів.

**Generate SMILE Notation** – генерування кодів SMILES за формулою молекули.

**Generate Structure from SMILES** – генерування структури за її кодом SMILES.

**Calculate** – розрахунок деяких фізико-хімічних констант (рис 6). Зі списку можна обрати необхідні або всі можливі. Результати розрахунку відкриваються у новому вікні, звідки їх можна скопіювати в буфер обміну (кнопка



Molecular Formula	= C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
Formula Weight	= 78.1118
Composition	= C(92.26%) H(7.74%)
Molar Refractivity	= 26.25 ± 0.3 cm <sup>3</sup>
Molar Volume	= 89.4 ± 3.0 cm <sup>3</sup>
Parachor	= 207.2 ± 4.0 cm <sup>3</sup>
Index of Refraction	= 1.498 ± 0.02
Surface Tension	= 28.8 ± 3.0 dyne/cm
Density	= 0.873 ± 0.06 g/cm <sup>3</sup>
Dielectric Constant	= 2.36 ± 0.1
Polarizability	= 10.40 ± 0.5 10 <sup>-24</sup> cm <sup>3</sup>
Monoisotopic Mass	= 78.04695 Da
Nominal Mass	= 78 Da
Average Mass	= 78.114077 Da

Рис. 6. Розрахунок фізико-хімічних констант бензену.

## TEMPLATES

Даний пункт меню містить шаблони структур та інструменти для роботи з ними.

**Template Window** – вікно шаблонів (рис. 7). Повний перелік шаблонів та їх опис представлено в табл. 1.

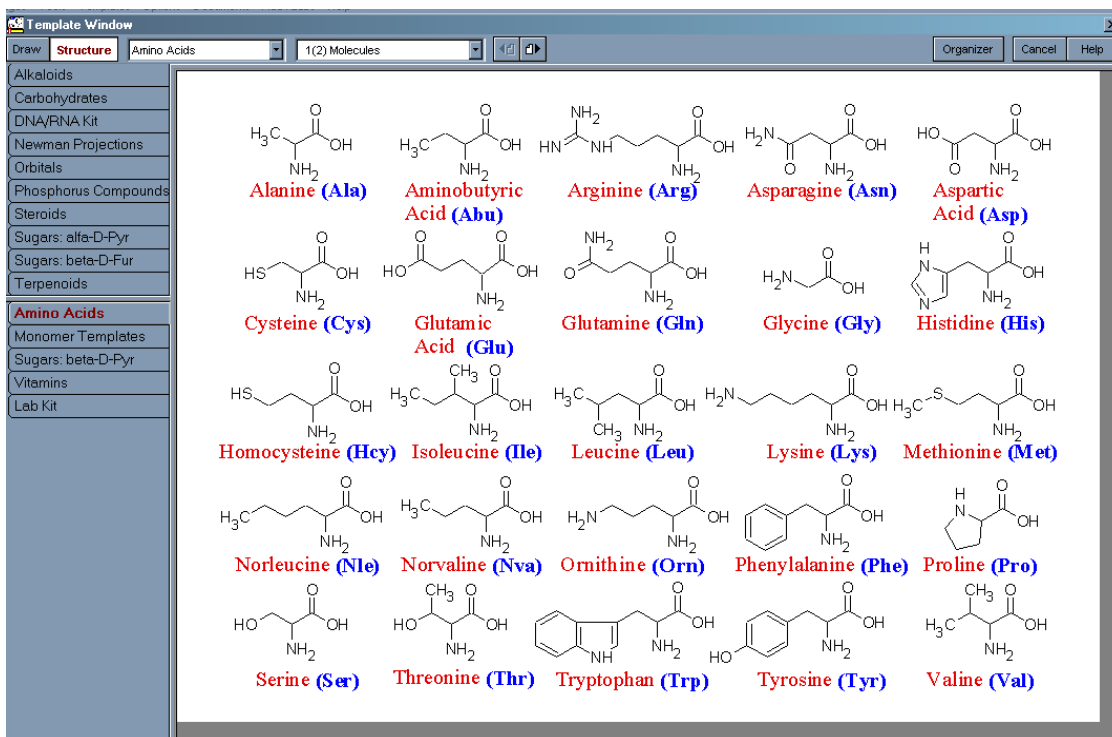
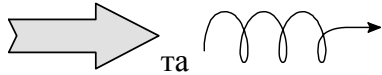
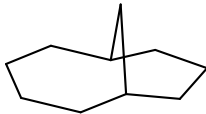
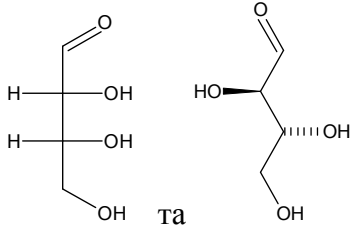
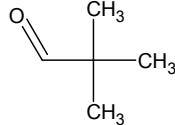
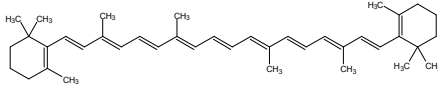
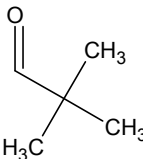
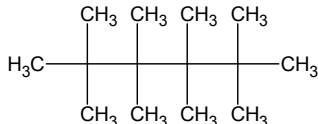
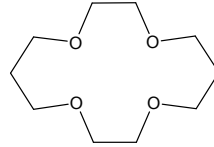
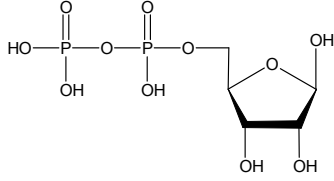


Рис. 7. Вигляд вікна шаблонів

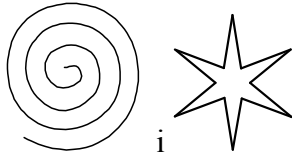
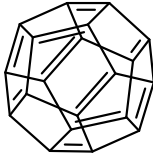
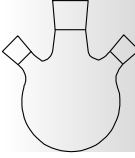

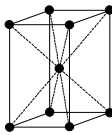
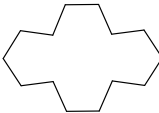
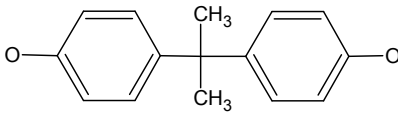
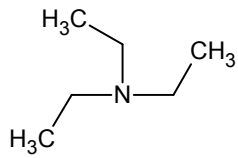
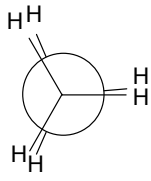
Таблиця 1

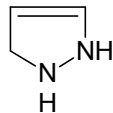
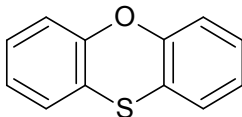
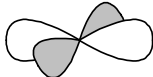
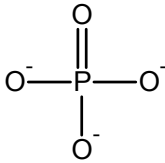
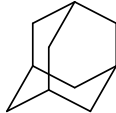
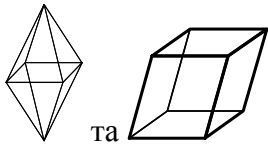
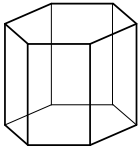
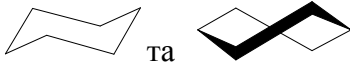
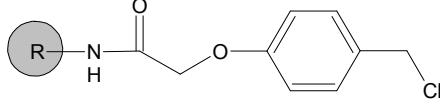
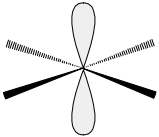
Шаблони програми ACD/ChemSketch.

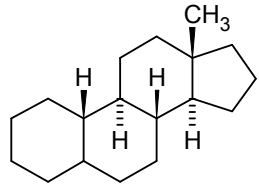
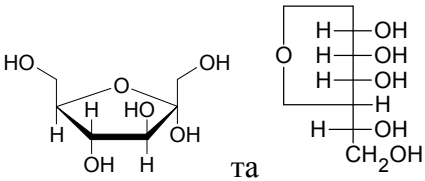
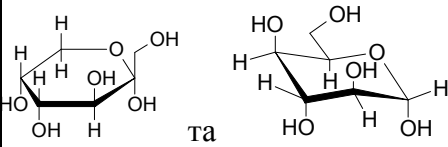
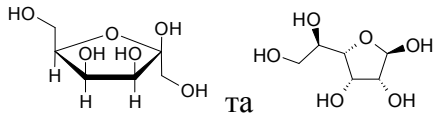
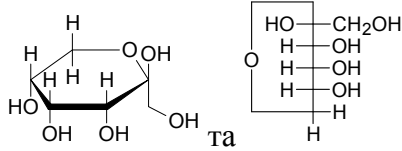
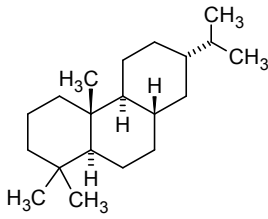
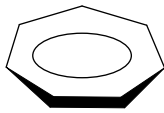
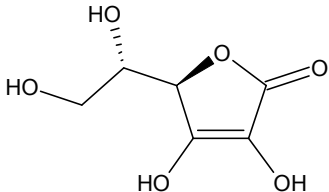
Назва	Ім'я файлу	Опис	Приклад
1	2	3	4
Alkaloids	alkaloid.sk2	11 сторінок сполук розташованих алфавітному порядку за назвою.	
Amino Acids	aminacid.sk2	4 сторінки молекул, радикалів, L-молекул, L-радикалів; їх назви і аббревіатури.	
Anions	anions.sk2	2 сторінки органічних неорганічних аніонів і їх назви.	
Aromatics	aromatic.sk2	1 сторінка найбільш поширених 5- та 6-членні циклів та їх назви.	

1	2	3	4
Arrows	arrows.sk2	2 сторінки стрілок різних видів.	
Bicyclics	bicycles.sk2	1 сторінка сполук, що містять 2 або більше циклів та їх назви.	
Carbohydrates	sugars.sk2	3 сторінки вуглеводів у вигляді стерео проєкцій Хеурса та проєкцій Фішера та їх назви.	
Carbonyls	carbonyl.sk2	1 сторінка структурних фрагментів з карбонільною групою.	
Carotenes	carotene.sk2	5 сторінок каротенів та їх назви.	
C-Groups	c_groups.sk2	1 сторінка вуглецевих структурних фрагментів.	
Chains	chains.sk2	2 сторінки насичених (з назвами) і ненасичених (без назв) вуглеводнів.	
Chem Quiz	chemquiz.sk2	2 сторінки тексту та малюнків, що показують декілька зразків питань, взятих з інших шаблонів.	
Crown Ethers	crowns.sk2	1 сторінка 2D структур циклічних етерів.	
DNA/RNA Kit	nucleo.sk2	2 сторінки компонентів ДНК та їх назви.	



1	2	3	4
Figures	set.sk2	1 сторінка фігур: ланцюги ДНК, міцели та ін.	
Fullerenes	fuller.sk2	1 сторінка стандартних та нестандартних фуллеренів.	
Lab Kit	kit.sk2	7 сторінок лабораторного обладнання з назвами.	
Labels	labels.sk2	1 сторінка етикеток.	
Lattice	lattice.sk2	1 сторінка кристалічних ґраток з назвами.	
Lewis Structures	lewistr.sk2	2 сторінки з правилами запису та прикладами діаграм Льюїса.	$:\ddot{\text{Cl}}: \text{Mg}^{2+} : \ddot{\text{Cl}}:$
Monocyclic Alkanes	cycloalk.sk2	1 сторінка з циклічними сполуками, що містять 3-20 атомів Карбону.	
Monomer Templates	monomers.sk2	3 сторінки мономерів найбільш поширених полімерів.	
N-Containing Groups	n_groups.sk2	1 сторінка нітрогеновмісних фрагментів з назвами.	
Newman Projections	newmans.sk2	2 сторінки конформацій різних видів.	

1	2	3	4
N-Rings	n_rings.sk2	3 сторінки моно-, бітрициклічних нітрогеновмісних сполук з назвами.	
O- and S-Rings	os_rings.sk2	1 сторінка моно-, бітрициклічних сполук що містять Оксиген та Сульфур з назвами.	
Orbitals	orbitals.sk2	2 сторінки s, p, d, $\sigma$ та $\pi$ орбіталей.	
Phosphorus Compounds	phosphor.sk2	1 сторінка фосфоровмісних фрагментів з назвами.	
Polycyclics	polycycl.sk2	1 сторінка полциклічних структур з назвами.	
Polygons	polygons.sk2	1 сторінка геометричних фігур.	
Polylines	polyline.sk2	1 сторінка геометричних фігур.	
Reaction Symbols	reacsym.sk2	1 сторінка найбільш поширених символів.	$\Delta G^\ddagger$
Rings	rings.sk2	1 сторінка 5- та 6-членних циклів.	
SP Synthesis Resins	linkers.sk2	1 сторінка фрагментів смол з назвами.	
Stereo Templates	conform.sk2	1 сторінка об'єктів для малювання стерео конформацій.	

1	2	3	4
Steroids	steroid.sk2	3 сторінки стероїдів та їх тривіальні назви.	
Sugars: alpha-D-Fur	a_d_fur.sk2	3 сторінки 5-членних вуглеводів у вигляді стерео проєкцій Хеуорса і проєкцій Фішера та їх назви.	
Sugars: alpha-D-Pyr	a_d_pyr.sk2	4 сторінки 6-членних вуглеводів у вигляді стерео проєкцій Хеуорса і проєкцій Фішера та їх назви.	
Sugars: beta-D-Fur	b_d_fur.sk2	3 сторінки 5-членних вуглеводів у вигляді стерео проєкцій Хеуорса і проєкцій Фішера та їх назви.	
Sugars: beta-D-Pyr	b_d_pyr.sk2	4 сторінки 6-членних вуглеводів у вигляді стерео проєкцій Хеуорса і проєкцій Фішера та їх назви.	
Terpenoids	terpen.sk2	5 сторінок терпенів та їх назви в алфавітному порядку.	
Tipped Rings	tipped.sk2	1 сторінка об'ємних зображень циклів.	
Vitamins	vitamins.sk2	3 сторінки вітамінів від А до U та їх назви.	 Vitamin C

**Template organizer** – налаштування вікна шаблонів (рис 8.):

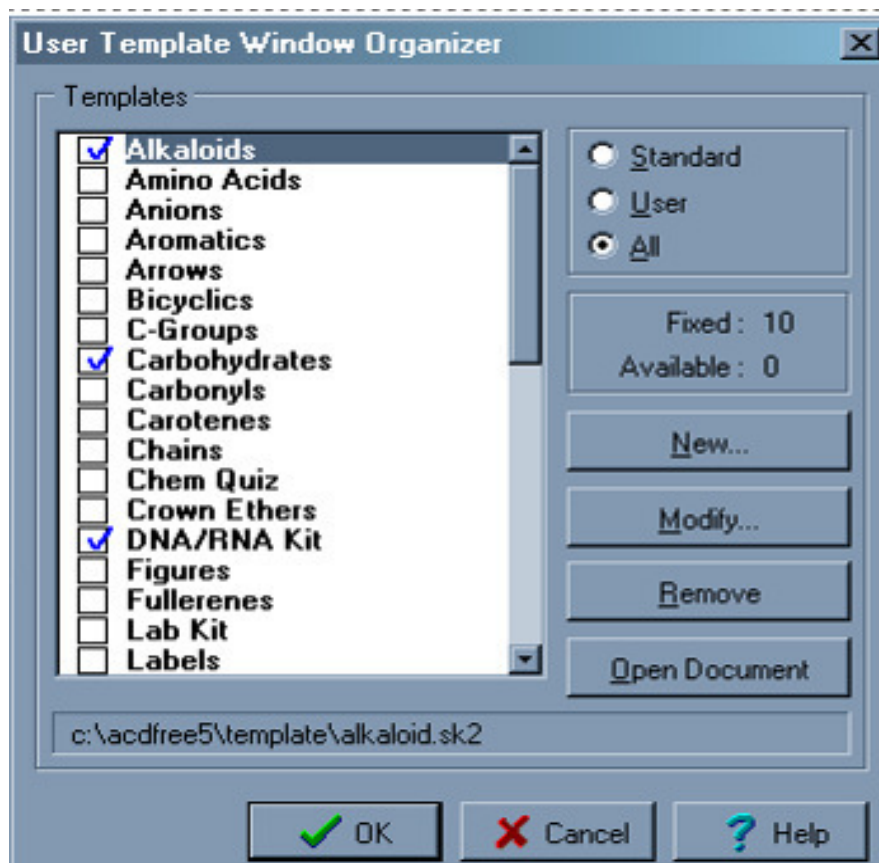



Рис. 8. Вигляд вікна шаблонів

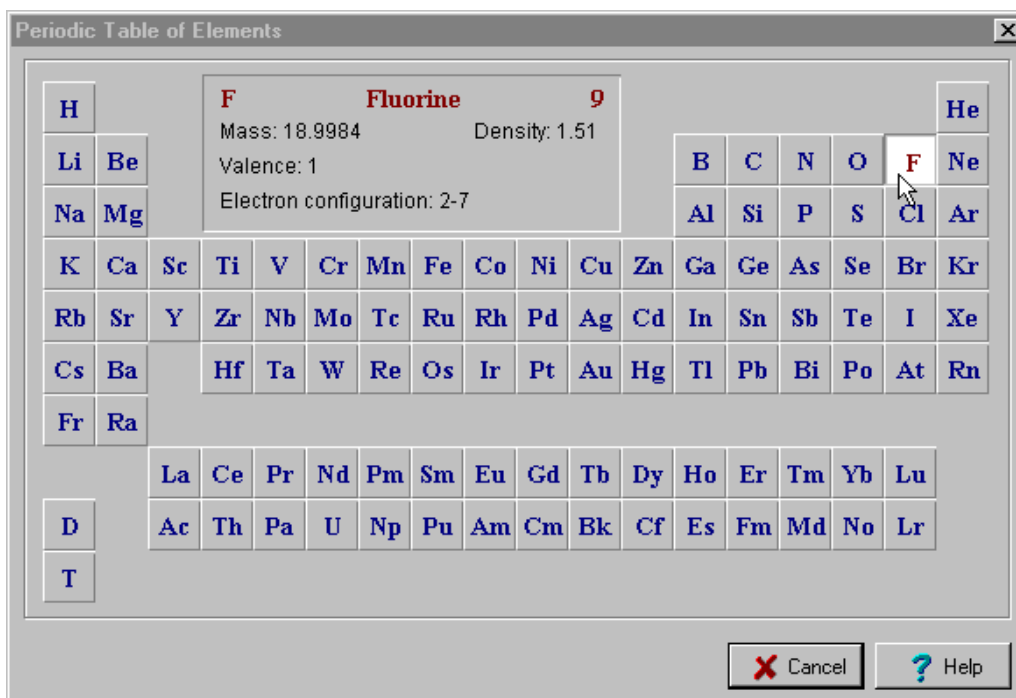
**Save User Template** – збереження шаблонів.


**Table of Radicals** – таблиця радикалів. Також доступна використовуючи кнопку

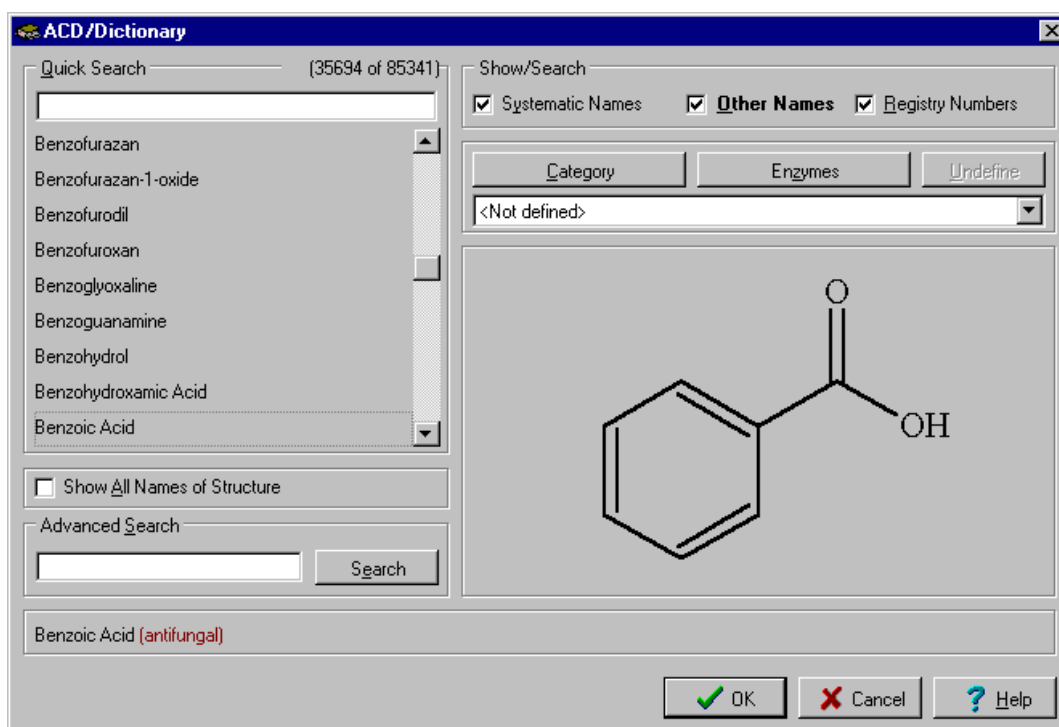


<p><b>Chains</b></p> <table border="1"> <tr> <td>n-C<sub>3</sub></td> <td>n-C<sub>4</sub></td> <td>n-C<sub>5</sub></td> <td>i-Pr</td> </tr> <tr> <td>i-Bu</td> <td>s-Bu</td> <td>t-Bu</td> <td>i-Am</td> </tr> </table>	n-C <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub>	n-C <sub>5</sub>	i-Pr	i-Bu	s-Bu	t-Bu	i-Am	<p><b>Valine (C-radical)</b></p>	<p><b>Amino Acids</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Ala-</td> <td>Gly-</td> <td>Phe-</td> </tr> <tr> <td>Arg-</td> <td>His-</td> <td>Pro-</td> </tr> <tr> <td>Asn-</td> <td>Ile-</td> <td>Ser-</td> </tr> <tr> <td>Asp-</td> <td>Leu-</td> <td>Thr-</td> </tr> <tr> <td>Cys-</td> <td>Lys-</td> <td>Trp-</td> </tr> <tr> <td>Gln-</td> <td>Met-</td> <td>Tyr-</td> </tr> <tr> <td>Glu-</td> <td>Orn-</td> <td>Val-</td> </tr> </table>	Ala-	Gly-	Phe-	Arg-	His-	Pro-	Asn-	Ile-	Ser-	Asp-	Leu-	Thr-	Cys-	Lys-	Trp-	Gln-	Met-	Tyr-	Glu-	Orn-	Val-													
n-C <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub>	n-C <sub>5</sub>	i-Pr																																									
i-Bu	s-Bu	t-Bu	i-Am																																									
Ala-	Gly-	Phe-																																										
Arg-	His-	Pro-																																										
Asn-	Ile-	Ser-																																										
Asp-	Leu-	Thr-																																										
Cys-	Lys-	Trp-																																										
Gln-	Met-	Tyr-																																										
Glu-	Orn-	Val-																																										
<p><b>Cycles</b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>									<p><b>Miscellaneous</b></p> <table border="1"> <tr> <td>NO<sub>2</sub></td> <td>NCO</td> <td>OAc</td> <td>SO<sub>3</sub>H</td> <td>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub></td> </tr> <tr> <td>ONO<sub>2</sub></td> <td>NCS</td> <td>NHAc</td> <td>SO<sub>2</sub>H</td> <td>OPo<sub>2</sub>H<sub>2</sub></td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>OCN</td> <td>OCHO</td> <td>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></td> <td>OPo<sub>3</sub>H<sub>2</sub></td> </tr> <tr> <td>ONO</td> <td>SCN</td> <td>NHCHO</td> <td>SO<sub>2</sub>Cl</td> <td>OMe</td> </tr> <tr> <td>N<sub>3</sub></td> <td>NC</td> <td>NHSO<sub>3</sub>H</td> <td>OSO<sub>3</sub>H</td> <td>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub></td> </tr> </table>	NO <sub>2</sub>	NCO	OAc	SO <sub>3</sub> H	PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	ONO <sub>2</sub>	NCS	NHAc	SO <sub>2</sub> H	OPo <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	NO	OCN	OCHO	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OPo <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	ONO	SCN	NHCHO	SO <sub>2</sub> Cl	OMe	N <sub>3</sub>	NC	NHSO <sub>3</sub> H	OSO <sub>3</sub> H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<p><b>Protecting Groups</b></p> <table border="1"> <tr> <td>BOC</td> <td>CBZ</td> <td>DAN</td> </tr> <tr> <td>TOS</td> <td>TFA</td> <td>ACA</td> </tr> <tr> <td>FMOC</td> <td>THP</td> <td>9-BBN</td> </tr> </table>	BOC	CBZ	DAN	TOS	TFA	ACA	FMOC	THP	9-BBN
NO <sub>2</sub>	NCO	OAc	SO <sub>3</sub> H	PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>																																								
ONO <sub>2</sub>	NCS	NHAc	SO <sub>2</sub> H	OPo <sub>2</sub> H <sub>2</sub>																																								
NO	OCN	OCHO	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OPo <sub>3</sub> H <sub>2</sub>																																								
ONO	SCN	NHCHO	SO <sub>2</sub> Cl	OMe																																								
N <sub>3</sub>	NC	NHSO <sub>3</sub> H	OSO <sub>3</sub> H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>																																								
BOC	CBZ	DAN																																										
TOS	TFA	ACA																																										
FMOC	THP	9-BBN																																										
<p><b>C-Groups</b></p> <table border="1"> <tr> <td>CH=CH<sub>2</sub></td> <td><math>\frac{CH=CH_2}{CH_2}</math></td> <td>C≡CH</td> <td>CN</td> </tr> <tr> <td>CF<sub>3</sub></td> <td>CCl<sub>3</sub></td> <td>C(i-Pr)<sub>3</sub></td> <td>CPh<sub>3</sub></td> </tr> <tr> <td>CH<sub>2</sub>Ph</td> <td>COPh</td> <td>CO(i-Pr)</td> <td>CO(t-Bu)</td> </tr> <tr> <td>CHO</td> <td>COCH<sub>3</sub></td> <td>CONH<sub>2</sub></td> <td>COCl</td> </tr> <tr> <td>COOH</td> <td>COOMe</td> <td>COOEt</td> <td>COOPh</td> </tr> </table>	CH=CH <sub>2</sub>	$\frac{CH=CH_2}{CH_2}$	C≡CH	CN	CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	C(i-Pr) <sub>3</sub>	CPh <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	COPh	CO(i-Pr)	CO(t-Bu)	CHO	COCH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	COCl	COOH	COOMe	COOEt	COOPh																								
CH=CH <sub>2</sub>	$\frac{CH=CH_2}{CH_2}$	C≡CH	CN																																									
CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	C(i-Pr) <sub>3</sub>	CPh <sub>3</sub>																																									
CH <sub>2</sub> Ph	COPh	CO(i-Pr)	CO(t-Bu)																																									
CHO	COCH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	COCl																																									
COOH	COOMe	COOEt	COOPh																																									

**Periodic Table** – періодична система Д.І. Менделєєва також доступна, для її виклику слід використати кнопку 



**Dictionary** – пошук формули за назвою в каталогі, який містить понад 100,000 систематичних і не систематичних назв молекулярних структур та їх похідних. Також доступний використовуючи кнопку 



## OPTIONS

Даний пункт меню містить інструменти налаштувань програми.

**Preferences** – налаштування шрифтів, типів ліній, кольорів та ін.

**Show Grid** – відобразити або приховувати лінії сітки у робочій області.

**Snap on Grid** – вирівнювання об'єктів відповідно до сітки під час переміщення або створення нових об'єктів. Сітку можна ввімкнути, навіть якщо її лінії приховані.

**Show Palette** – вмикати / вимикати відображення палітри кольорів під робочою панеллю.

**ChemBasic Organizer** – керування програмами, написаними за допомогою ACD/ChemBasic.

## DOCUMENTS

Даний пункт меню містить інструменти для керування відкритими документами.

**Next** – перехід до наступного документу.

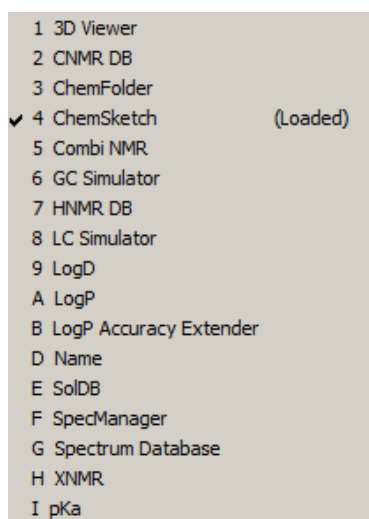
**Previous** – перехід до попереднього документу.

**Close All** – закрити всі відкриті документи.

Також відображається список всіх відкритих документів, поточний виділений позначкою.

## ACD/Labs

Даний пункт меню необхідний для переключення між програмами пакету.



Відкриті програми позначені написом (Loaded), поточна виділена позначкою.

**Next Loaded** – перехід до наступної відкритої програми.



**Close All** – закрити всі програми.

## HELP

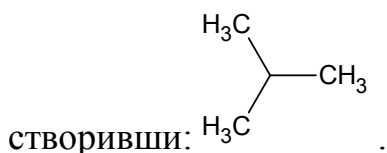
Даний пункт меню містить файл довідки про програму, інформацію про розробника, посилання на сайт програми ([www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)).

### 1.1.2. Створення формул та схем реакцій [3]

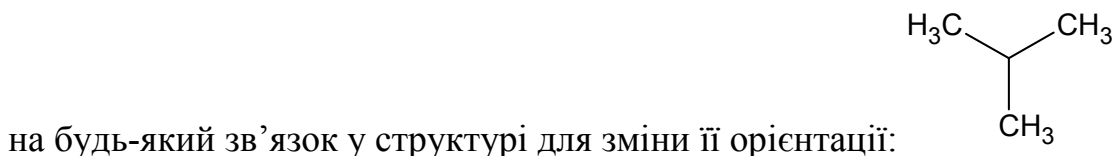
1. Перед створення формул та схем реакцій необхідно переконатися, що програма знаходиться в режимі Structure.

2. Переконатися, що обрано інструмент Draw Normal (натиснута кнопка ) і на панелі інструментів обрано атом Карбону . Клікнути на вільному місці робочого вікна, щоб намалювати CH<sub>4</sub>.

3. Клікнути на CH<sub>4</sub>, щоб створити -CH<sub>3</sub> групу, намалювавши CH<sub>3</sub>—CH<sub>3</sub> з стандартною довжиною зв'язку. Клікнути двічі на той самий атом Карбону,



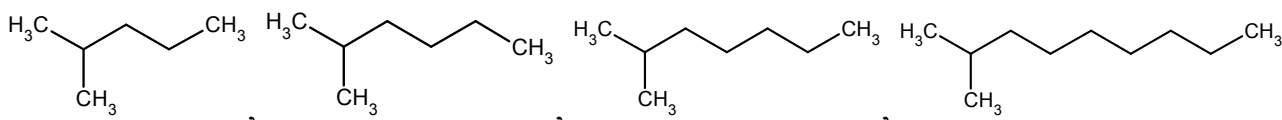
4. Обрати опцію **Set Bond Vertically** () на панелі інструментів та клікнути



5. Обрати інструмент **Draw Normal** () на панелі інструментів



7. Повторити пункт 6:





Зміна типу зв'язку.

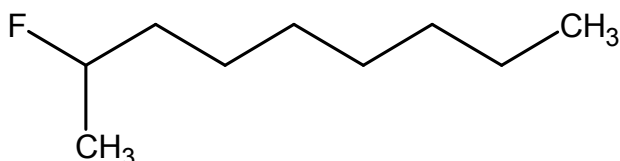
Щоб змінити тип зв'язку обрати необхідну опцію на панелі інструментів та клацнути на зв'язок, який треба змінити. Для створення подвійного зв'язку також можна клікнути на одинарний зв'язок.

## Зміна типу атому.

Для зміни атома Карбону на інший скористатися опцією **Periodic Table**


(кнопка ) або обрати необхідний атом на лівій боковій панелі інструментів.

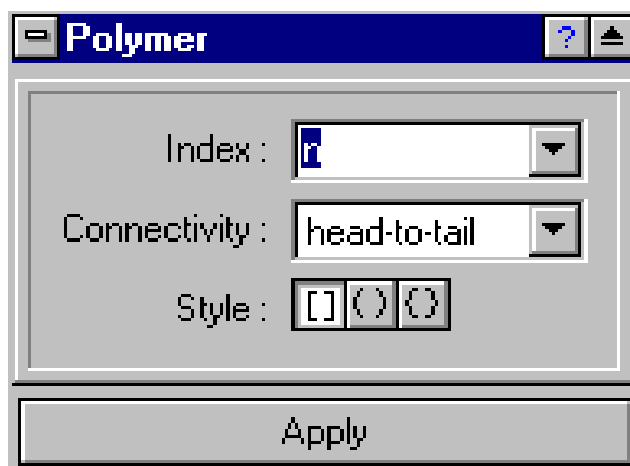
Наприклад, для додавання атома Флуору необхідно обрати кнопку  на панелі інструментів або в періодичній системі та клікнути лівою клавішею миші на атом, який треба замінити на Флуор:



Для малювання складних структур зручно користуватися шаблонами та таблицею радикалів.

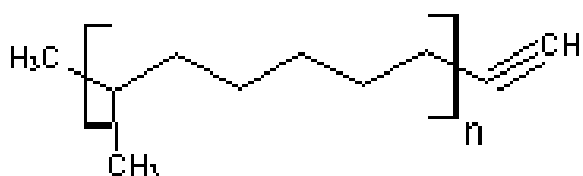
### 1.1.3. Створення формул полімерів

1. На панелі інструментів натисніть кнопку **Polymers** () для того щоб відкрити відповідне діалогове вікно та встановити налаштування:



2. Виберіть або перетягніть область структури, щоб перетворити її на полімер.

Коли область буде виділена, полімер з'явиться в робочій області.

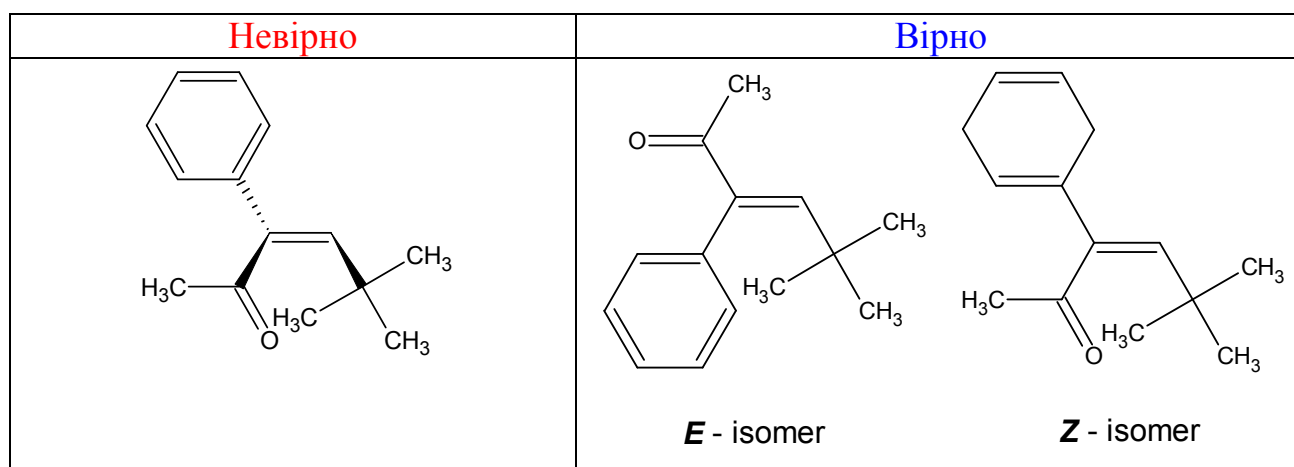




### 1.1.4. Рекомендації щодо запису формул сполук [4]

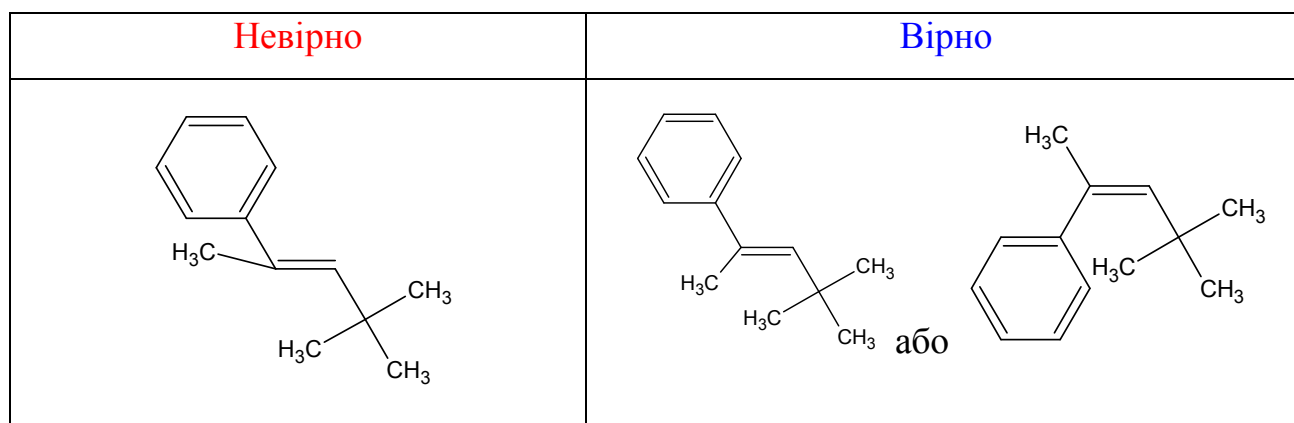
Рекомендації розроблені у відповідності з алгоритмічними вимогами програмного забезпечення прогнозування ACD (ACD/CNMR та ACD/HNMR) та рекомендацій IUPAC, а отже, вимогами алгоритму ACD/Name.

1. Програмне забезпечення не враховує наявність таутомерних форм та утворення комплексних сполук (внутрішньо молекулярних або з розчинником).
2. Уникайте визначення конфігурації подвійного зв'язку, використовуючи стереозв'язки.

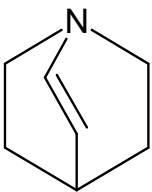
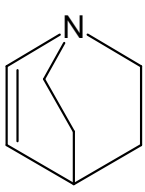


Алгоритми в рамках програмного забезпечення визначають конфігурацію подвійного зв'язку, використовуючи кут між одиничним зв'язком з замісником та лінією, що проходить через подвійний зв'язок. Якщо цей кут не  $0^\circ$ , така структура визначається як конкретний E або Z ізомер.

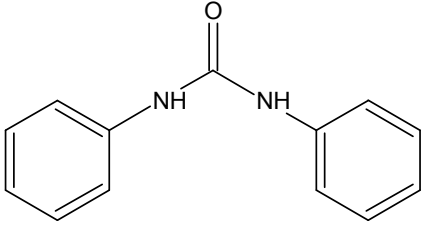
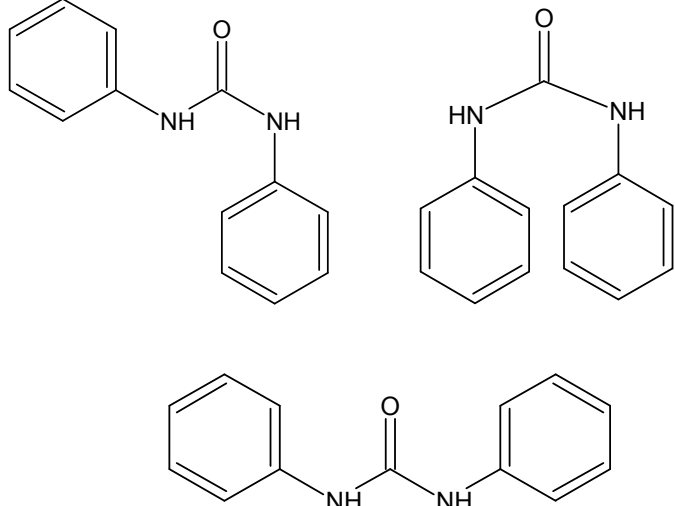
3. Не слід зображувати два замісники по одну сторону від подвійного зв'язку.



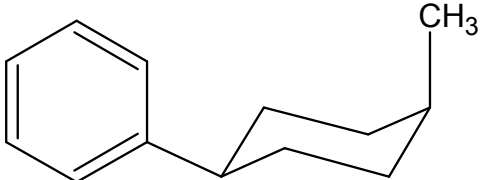
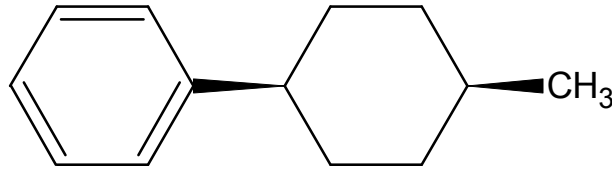
4. Подвійні зв'язки в циклічних структурах мають бути намальованими у вигляді Z-конфігурації (не E-конфігурації).

Невірно	Вірно
	

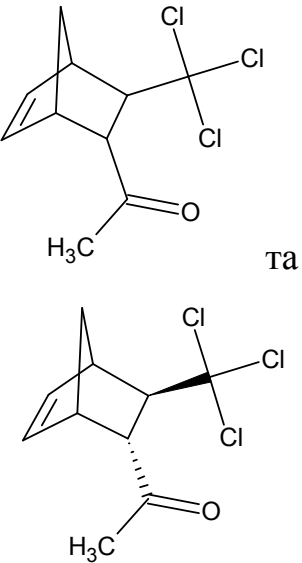
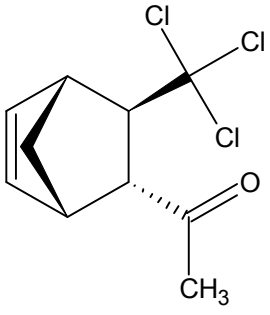
5. Ізомери амідів оксимів, гідразонів і нітрозамінів слід зображувати з визначеними позиціями замісників.

Невірно	Вірно
 <p data-bbox="223 1164 574 1243">(невизначена позиція замісників)</p>	

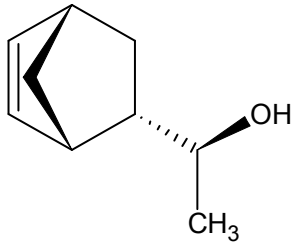
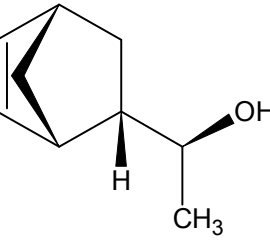
6. Орієнтація замісників повинна бути показана за допомогою стереозв'язків.

Невірно	Вірно
	

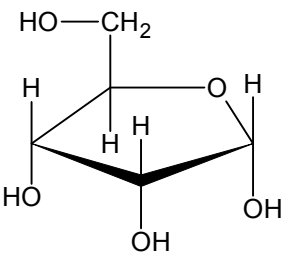
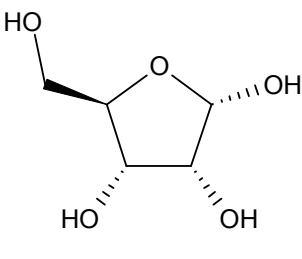
7. Крім орієнтації замісників, у біциклічних структурах необхідно показати орієнтацію мосту.

Невірно	Вірно
 <p>та</p>	

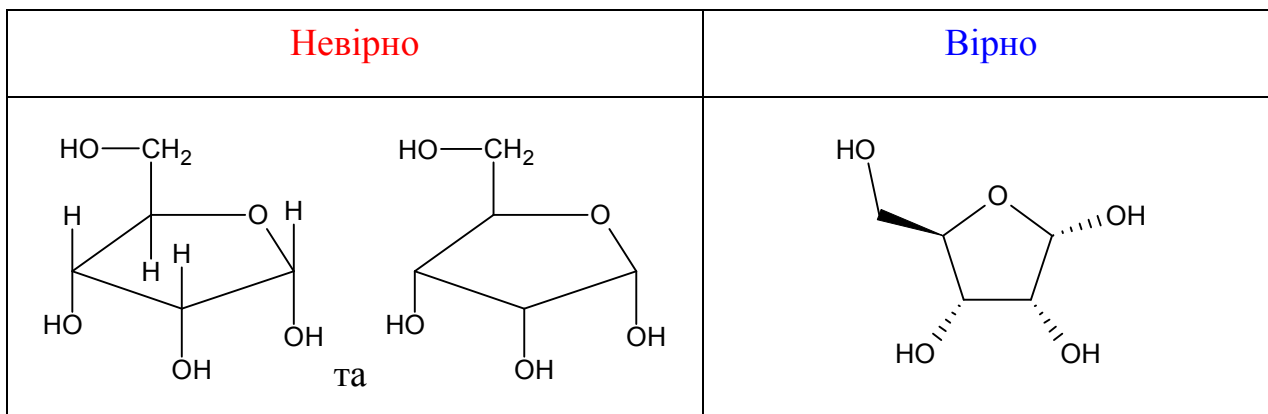
8. Стереоб'єкти повинні бути позначені таким чином, щоб вони відображали не тільки взаємну орієнтацію замісників у циклі, а також конфігурацію всіх хіральних вуглецевих центрів (і, якщо можливо, Фосфору, Сульфуру та ін.). Краще розташувати два сусідні асиметричні центри так, щоб вони були пов'язані з єдиним зв'язком, але конфігурація обох показана по-різному.

Невірно	Вірно
	

9. Не використовуйте стереозв'язки лише для відображення.

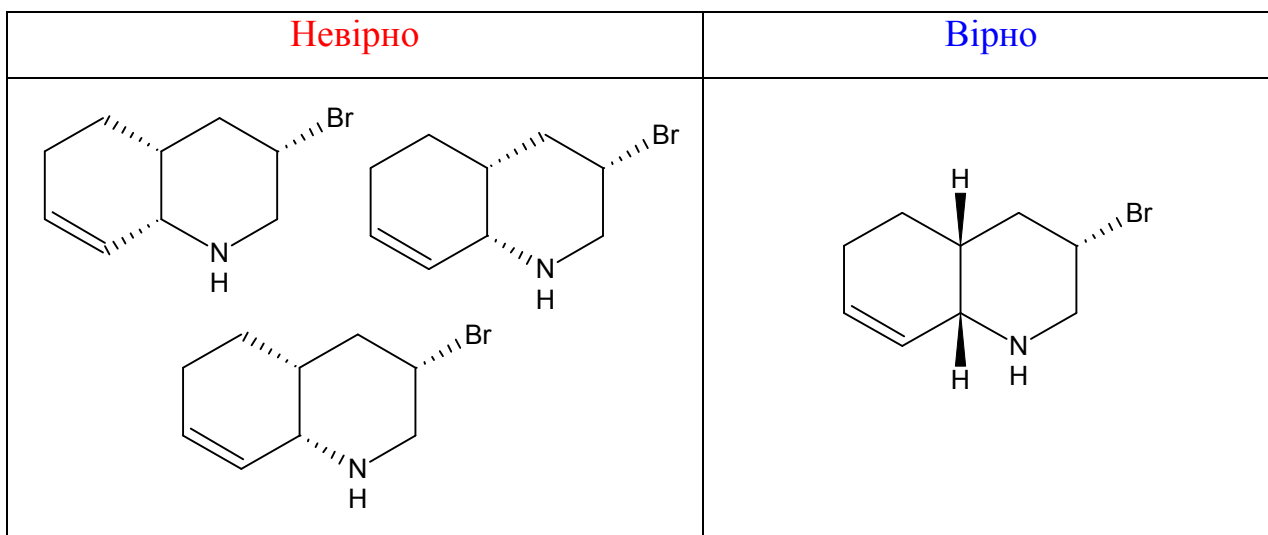
Невірно	Вірно
	

10. Формули вуглеводів та їх похідних мають бути зображені з використанням стереозв'язків.

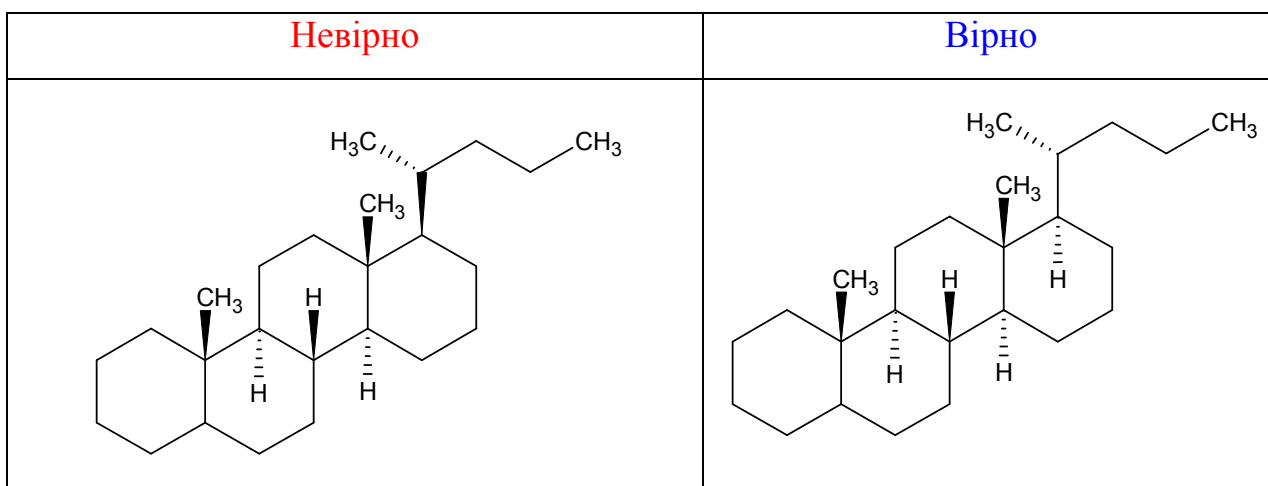


11. Для прогнозування спектрів не використовуйте явно виділені атоми Гідрогену, за винятком деяких особливих випадків:

визначити конфігурацію атома злиття в конденсованому циклі:



або уникнути нанесення стереозв'язків один за одним:



## 1.2. Застосування пакету програм ACD/Labs

### Практична робота № 1

#### Створення хімічних формул та схем перетворень органічних речовин

**Мета роботи:** навчитися створювати хімічні формули речовин та проводити розрахунки елементного складу сполук з використанням програми ACD/ChemSketch.

Завдання роботи:

1. Провести розрахунок фізико-хімічних констант речовини (згідно варіанту).
2. Створити схему, що характеризує хімічні властивості речовини.
3. Створити схему, що характеризує способи добування речовини.
4. Оформити звіт у Microsoft Word.

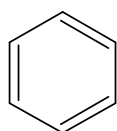
Варіант	Речовина	Варіант	Речовина
1	Бензен	6	Фуран
2	Пірол	7	Імідазол
3	Толуен	8	Індол
4	Стирен	9	Бензойна кислота
5	Піридин	10	Індазол

Література для одержання необхідної інформації:

1. Ластухін Ю.О. Органічна хімія : підруч [для студ. вищ. навч. закл.] / Ю.О. Ластухін, С.А. Воронов . – Львів: Центр Європи, 2006. – 864 с.

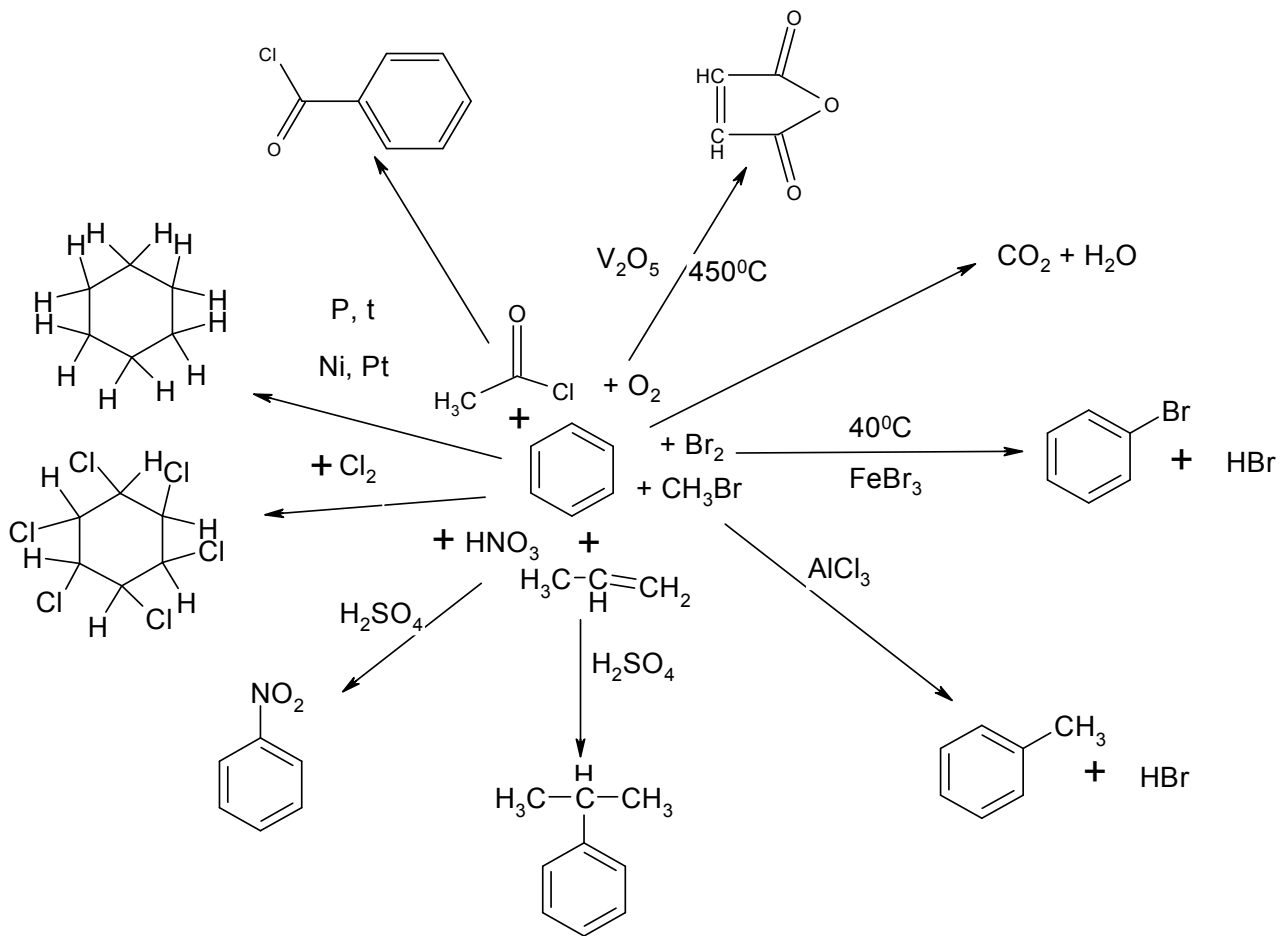
Приклад оформлення звіту (варіант 1):

1

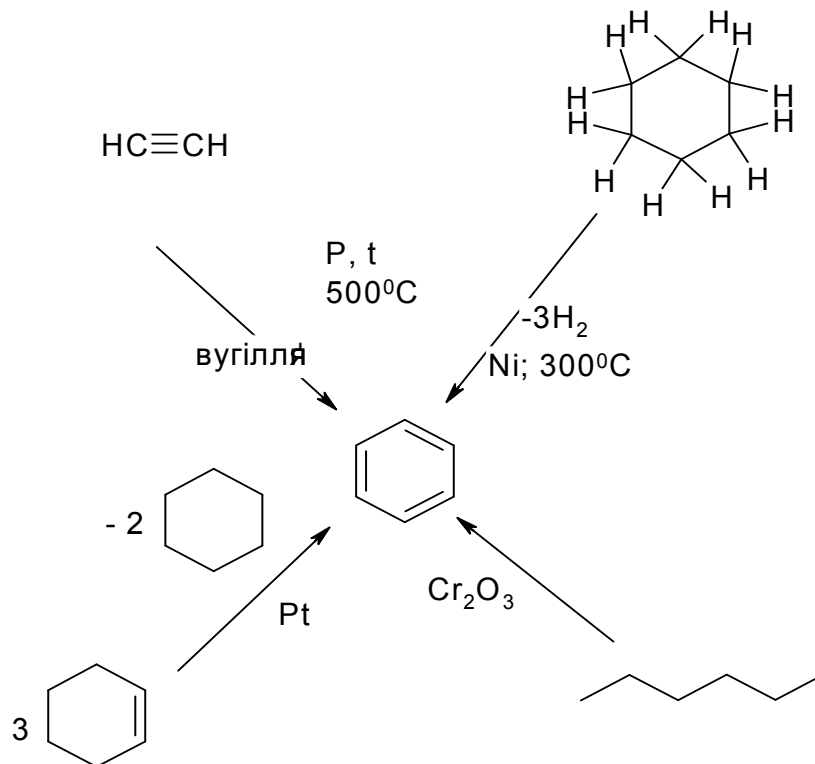


Molecular Formula	= C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
Formula Weight	= 78.1118
Composition	= C(92.26%) H(7.74%)
Molar Refractivity	= 26.25 ± 0.3 cm <sup>3</sup>
Molar Volume	= 89.4 ± 3.0 cm <sup>3</sup>
Parachor	= 207.2 ± 4.0 cm <sup>3</sup>
Index of Refraction	= 1.498 ± 0.02
Surface Tension	= 28.8 ± 3.0 dyne/cm
Density	= 0.873 ± 0.06 g/cm <sup>3</sup>
Dielectric Constant	= 2.36 ± 0.1
Polarizability	= 10.40 ± 0.5 10 <sup>-24</sup> cm <sup>3</sup>
Monoisotopic Mass	= 78.04695 Da
Nominal Mass	= 78 Da
Average Mass	= 78.114077 Da

2.



3.



## Практична робота 2. «Органічні молекули»

1. Побудувати молекулу гексапептиду, розрахувати молярну масу та елементний склад:

Варіант	Гексапептид
1	глутаміл – орнітил – ізолейцил – лізил – аланіл – метіонін
2	фенілаланіл – валіл – ізолецил – орнітил – аргеніл – гліцин
3	серил – метіоніл – лейцил – тирозил – аргеніл – пролін
4	аргініл – аспарагіл – гліцил – гістидил – фенілаланіл – пролін
5	гліцил– метіоніл – лізил – серил – гістидил – триптофан
6	глутаміл – треоніл – лейцил – орнітил – валіл – треонін
7	глутаміл – аланіл – орнітил – проліл – тирозил –аспарагінова кислота
8	аланіл – гліцил – фенілаланіл – лейцил – аргініл –валін
9	орнітил – ізолейцил – лізил –аланіл – метіонін – триптофан
10	лізил– орнітил – ізолецил – тирозил – аланіл – триптофан

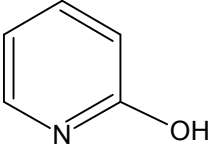
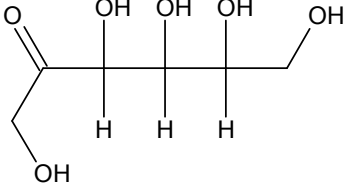
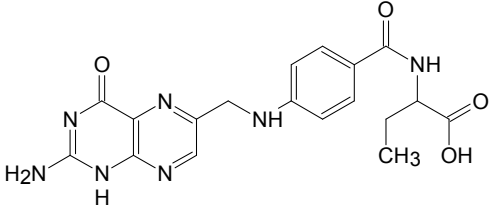
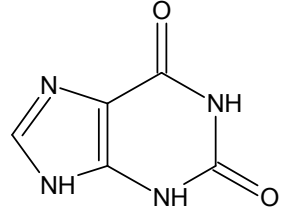
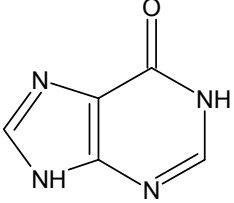
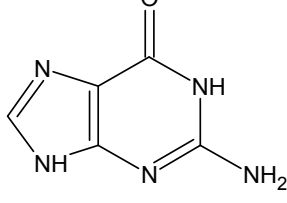
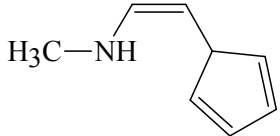
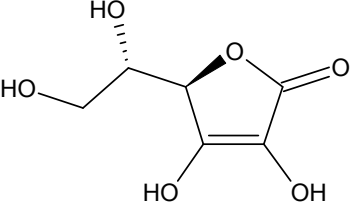
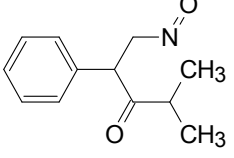
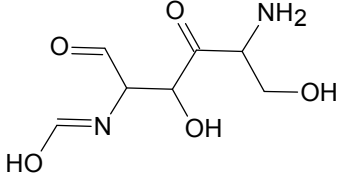
2. За назвою згенерувати формулу сполуки та зобразити об'ємну моделі молекули (ACD/3D):

Варіант	Назва сполуки
1	(9E)-octadec-9-enoic acid
2	[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amine
3	2-methyl-11-(4-methyl-1,3-thiazepan-6-yl)-8-(6-methylthiepan-4-yl)-3,9-dithia-1,12-diazaspiro[6.6]tridecane
4	(1E)-1-[(2E)-3-cyclohexyl-2-(2,3-dimethylhexyl)-1-methylbut-2-en-1-ylidene]-3-(1-ethylbutyl)cyclohexane
5	[(E)-1-isocyanato-2-(3-ornithylphenyl)vinyl]phosphonous acid
6	4-methyl-1-methylene-6-[(1Z)-prop-1-en-1-yl]-8-vinyl-naphthalene
7	6-methyl-5-[(2Z)-1-methylenebut-2-en-1-yl]-8-pyridin-2-ylisoquinoline
8	4-cyclopenta-2,4-dien-1-yl-4H-pyrrolo[2',3':4,5]thieno[3,2-d][1,3]thiazole-2,6-dicarbonitrile
9	ethyl 4-[(dihydroxyphosphino)oxy]-3,3-dimethyl-4-oxobutanoate
10	10-(2-aminoethyl)-3,8,14-triethyl-11-(2-ethylpentyl)-5,6,9-trimethyl-2-propylhexadecane-1,16-diamine

3. Розрахувати густину, показник заломлення, електронну поляризуємість, діелектрична проникність та порівняти з літературними даними:

Варіант	Речовина	Варіант	Речовина
1	Бензен	6	Фуран
2	Пірол	7	Імідазол
3	Толуен	8	Індол
4	Стирен	9	Бензойна кислота
5	Піридин	10	Індазол

4. Зобразити можливі таутомерні форми сполуки:

Варіант	Структурна формула сполуки	Варіант	Структурна формула сполуки
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	



## Практична робота 3 «Спектроскопія»

### Теоретична частина

#### ЯМР-спектроскопія

Ядра певних атомів, зокрема Гідрогену, характеризуються магнітним моментом. Якщо ядро такого атома потрапляє в постійне магнітне поле, то його магнітний момент може бути направлений у напрямку магнітного поля (спін - 1/2) або проти нього (спін 1/2). Частота, на якій будуть резонувати протони залежить від місця розташування окремого протону у молекулі, а також екрануватися електронами сусідніх атомів

Для визначення положення резонансної смуги введено поняття хімічного зсуву ( $\delta$ , м.д. або ppm) цієї смуги відносно смуги еталонної речовини.

Інтенсивність резонансного піку завжди пропорційна числу еквівалентних протонів, які зумовлюють утворення даного піку. Таким чином, за хімічним зсувом та інтенсивністю ліній в ЯМР  $^1\text{H}$  можна встановити скільки і яких протонів міститься в молекулі органічної сполуки.

#### ІЧ-спектроскопія

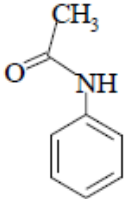
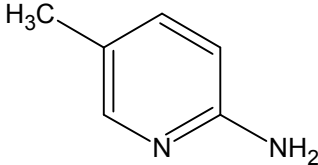
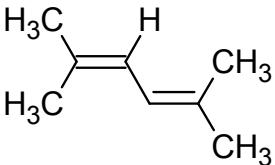
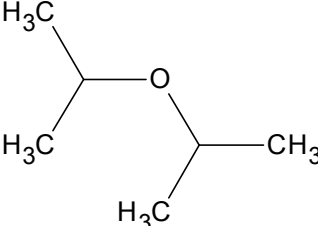
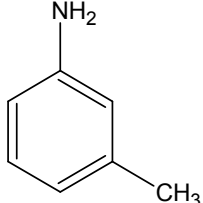
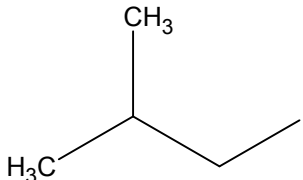
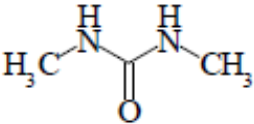
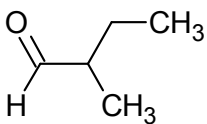
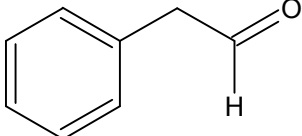
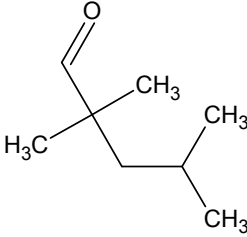
Цей метод аналізу оснований на запису інфрачервоних спектрів поглинання речовини. Поглинання речовиною в області інфрачервоного випромінювання відбувається за рахунок коливань атомів у молекулах. Коливання підрозділяються на валентні (змінюються відстані між атомами) і вібраційні (змінюються кути між зв'язками). Переходи між різними вакуумними станами в молекулах квантовані, завдяки чому поглинання в ІЧ-області має форму спектра, де кожному піку відповідає своя довжина хвилі. Довжина кожного піку залежить від того, які атоми в ньому беруть участь, і мало залежить від їх оточення. Для кожної функціональної групи характерні коливання певної довжини хвилі, точніше кажучи, характерний певний ряд вібрацій (відповідно, і смуги в ІЧ-спектрі).

При побудові ІЧ-спектрів, як правило, по осі ординат відкладають пропускання у відсотках. Смуги поглинання виглядають як западини на кривій,

а не як максимуми на видимих спектрах. По осі абсцис можна відкладати довжину хвилі (у мкм) або хвильове число (у  $\text{cm}^{-1}$ ).

Завдання:

1. Згенерувати ЯМР  $^1\text{H}$  спектр сполуки та скласти його опис:

Варіант	Сполука	Варіант	Сполука
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

Приклад опису спектру:

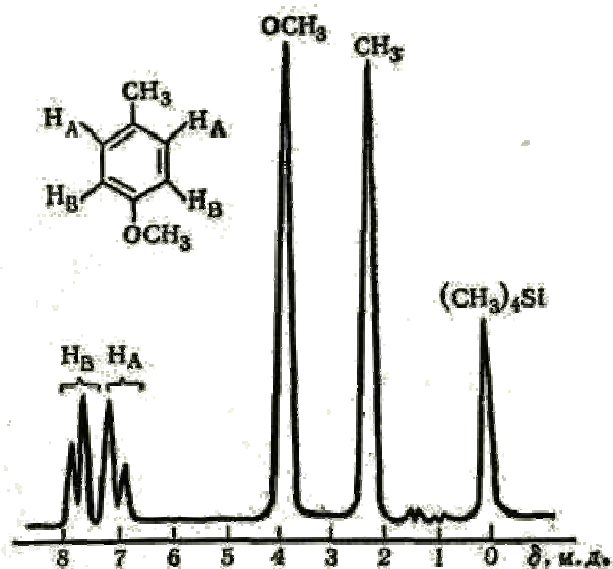


Рис. 9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  4-метокситолуену

Сигнали протонів груп  $-\text{CH}_3$  і  $-\text{CH}_3\text{O}$  присутні у вигляді синглетів при  $\delta = 2,28$  і  $3,75$  м.д. (рис.9). Сигнали ароматичних протонів представлені двома дублетами,  $\delta = 7,75$  і  $7,05$  м.д.,  $J=9$  гу. Сигнали  $\text{H}_\text{в}$  спостерігаються в більш слабких полях ( $\delta = 7,75$  м.д.), так як електрона густина навколо цих протонів зменшується внаслідок електронно-акцепторного індуктивного впливу  $-\text{OCH}_3$  групи. Величина спін-спінової взаємодії кожного протону  $\text{H}_\text{а}$  з сусіднім  $\text{H}$  і, кожного  $\text{H}_\text{в}$  з сусіднім  $\text{H}_\text{а}$ , становить  $9$  гу, тому сигнали  $\text{H}$  і  $\text{H}_\text{в}$  представлені як два дублети. (Грандберг И.И. Органическая химия – М.: Высшая школа, 1974. – 416 с.)

2. Для пари сполук згенерувати ІЧ-спектри, пояснити відмінності:

Варіант	Сполуки	Варіант	Сполуки
1	н-пентан; ізогексан	6	циклопентан; етилциклопропан
2	етанол; диметилловий ефір	7	1,3-диметилбензен; 1,4-диметилбензен
3	пропаналь; пропанон	8	етанова кислота; метил форміат
4	циклобутан; бут-1-ен	9	бут-1,3-дієн; бут-1-ин
5	пент-1-ен; пент-2-ен	10	гекс-1,3-дієн; гекс-2,4-дієн

### Практична робота 4 «Бази даних»

1. За допомогою програми ACD/ChemFolder створити базу даних, додавши фізико-хімічні характеристики розраховані за допомогою ACD/ChemSketch, текстовий опис властивостей речовини з посиланням на відповідні ресурси. База даних має містити не менше 15 записів. По запису №6 згенерувати звіт в ACD/ChemSketch.

Варіант	Назва бази даних	Варіант	Назва бази даних
1	Алкалоїди	6	Наркотичні речовини
2	Протимікробні препарати	7	Пестициди
3	Вітаміни	8	Анальгетики
4	Барвники	9	Амінокислоти
5	Рослинні пігменти	10	Вуглеводи

Література для одержання необхідної інформації:

1. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук: [навчальний посібник] / Ластухін Ю.О. – Львів: НУ «Львівська політехніка», 2005. – 560 с.

### Практична робота 5 «Біологічно-активні речовини»

#### *Теоретична частина*

Основними властивостями біологічно-активних речовин є здатність до акумуляції живим організмами (біонакопичення); коефіцієнт адсорбції органічного вуглецю; здатність протикати у клітину та заримуватись у ній.

Коефіцієнт адсорбції органічного вуглецю ( $K_{oc}$ ) є важливим показником рухливості хімічних сполук у ґрунті та вимивання з ґрунту. Адсорбція сполуки зростає з збільшенням органічної складової, вмісту глини та характеру поверхні ґрунту. Наявність хімічних сполук також може бути виявлено в ґрунтових водах, з чого можна зробити висновок про час їх перебування в ґрунті та період деградації.

Коефіцієнт адсорбції ( $K_{oc}$ ) може бути визначений як відношення кількості хімічно адсорбованого органічного вугілля на одиницю ваги у ґрунті або осаді до концентрації хімічної речовини в розчині за формулою [5]:

$$K_{oc} = \frac{\mu\text{g} \cdot \text{adsorbed} / \text{g organic carbon}}{\mu\text{g} / \text{ml solution}}$$

$$\log K_{oc} = 0,544 \cdot \log P + 1,377$$

Біоконцентрація - збільшення концентрації хімічного організму в організмі внаслідок підвищення рівня абсорбції тканин, що перевищує швидкість метаболізму та екскрецію. *Фактор біоконцентрації* (BCF) – показник, що використовується для характеристики накопичення хімічних речовин у організмах, в першу чергу водних, які живуть в забрудненому середовищі.

Відповідно до рекомендацій EPA, "BCF" визначається як співвідношення концентрації речовини в організмі та навколишньому водному середовищі. Біоконцентрація відбувається через поглинання та утримання речовини тільки з води, через мембрани або інші зовнішні поверхні тіла.

Хімічні сполуки, особливо гідрофобні, легко проникають у ліпіди та ліпідні мембрани організмів та біоакумулюються. Якщо вони не метаболізуються так швидко, як накопичуються, то відбувається значне збільшення потенційних токсикологічних ефектів у харчовому ланцюгу. Занепокоєння щодо біоаккумуляції пов'язане переважно з досвідом застосування хлорних сполуками, особливо пестицидами, та їх шкідливим впливом на вразливі види, особливо на птахів, земноводних та риб.

Значення BCF базуються на публікаціях Агентства США з охорони навколишнього середовища відповідно до розділу 304 (a) Федерального закону про контроль за забрудненням води з внесеними змінами, літературними даними. Для ліпідорозчинних забруднюючих речовин BCF розраховується з середньозваженого вмісту ліпідів у їстівних порціях риби та молюсків, що становить близько 3%; або з теоретичних міркувань, використовуючи коефіцієнт розподілу октанол-вода. Для оцінки BCF хімічної сполуки можна використовувати кількісні відношення активності структури (QSAR).

$$\log BCF = 0,79 \cdot \log P - 0,4, \text{ де}$$

$\log P$  – коефіцієнт розподілу октанол-вода.

Занепокоєння щодо біоаккумуляції становить значення BCF більше 1000, особливо якщо хімічна речовина вважається стійкою у водних середовищах. Це значення BCF відповідає  $\log P$  4,3 або більше. Для неліпідних розчинних сполук BCF визначається емпірично. BCF також може застосовуватися для оцінки впливу хімічних речовин на рослини та наземних тварин [6].

*Коефіцієнт ліпофільності* – коефіцієнт розподілення *n*-октанол-вода. Він вказує на здатність проникати через клітинну мембрану або затримуватися у ній:

–  $\log P$  більше 5 вказує на те, що сполука не здатна проникати крізь мембрану, а може лише занурюватися в неї, та утримуючись у біліпідному шарі, впливати на функціонування бактеріальної клітини, діючи опосередковано через вплив на трансмембранні білки;

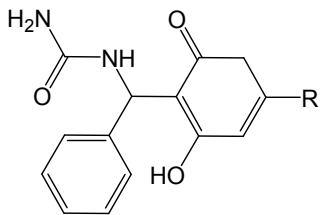
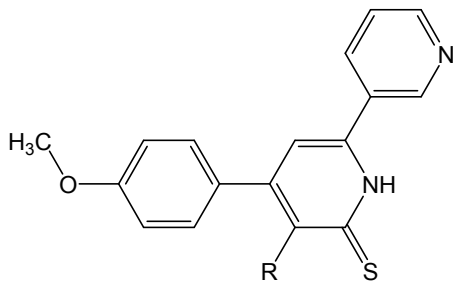
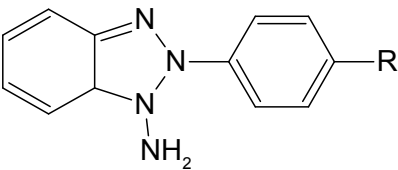
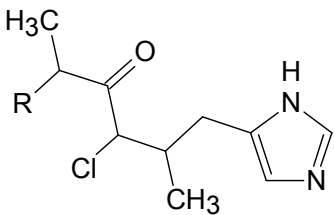
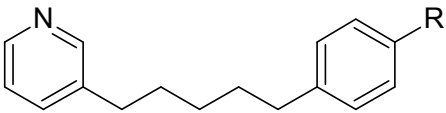
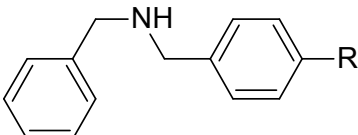
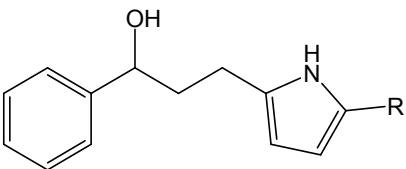
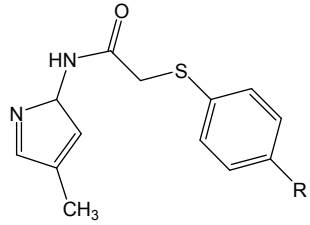
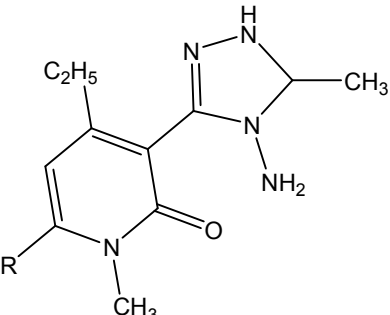
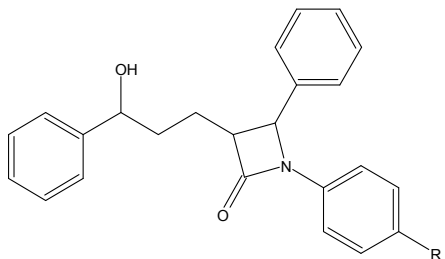
–  $\log P$  1-5 вказує на здатність молекул проникати через ліпідний шар мембрани та порушувати обмін речовин у клітині;

–  $\log P$  менше 1 є недостатньою ні для проникнення крізь ліпідний шар, ні для утримання у ньому [7].

*Завдання:*

1. Намалювати формули сполук (див табл.).
2. Для сполук 1-4 розрахувати коефіцієнт розподілення ( $\log D$ ).
3. Для сполук 5-8 розрахувати коефіцієнт біоаккопичення (BCF).
4. Для сполук 9-12 розрахувати коефіцієнт адсорбції органічного вуглецю (Koc).
5. За значенням **log P** оцінити здатність проникати через клітинну мембрану для ряду сполук. Визначте, введення яких замісників (електронодонорних чи електроноакцепторних) у сполуку призводить до збільшення **log P**, а яких до зменшення.
6. Визначте, введення яких замісників у сполуку призводить до збільшення розчинності (г/л або моль/л), а яких до зменшення.

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-NH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-NO <sub>2</sub>	-SO <sub>3</sub> H	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-I

Варіант	Загальна формула	Варіант	Загальна формула
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

## РОЗДІЛ 2

### ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ХІМІЧНИХ СПОЛУК

#### 2.1. Теоретичні основи прогнозування біологічної активності

Спектром біологічної активності вважається сукупність фармакологічних властивостей, біохімічних механізмів дії та видів специфічної токсичності, які речовина може виявляти при взаємодії з біологічними об'єктами. Прогнозування біологічної активності структур здійснюється переважно на основі аналізу зв'язку «структура-активність» або на основі моделювання зв'язування структур з відомою чи уявною мішенню.

Основна мета комп'ютерного прогнозування – вибрати з великої кількості запропонованих структур декілька найбільш підходящих сполук (лідерів, lead) для подальшої експериментальної перевірки.

Методи комп'ютерного прогнозування дозволяють швидко провести оцінку великої кількості структур на різні види біологічної активності. При цьому зазвичай не враховуються кількісні фактори, такі як об'єкт, доза, шлях введення та ін., а біологічна активність розглядається як внутрішня властивість речовини. Таким чином, здійснюється лише прогнозування наявності або відсутності певного виду активності. Звичайно, всі дані, отримані в результаті комп'ютерного моделювання, носять наближений, оціночний характер.

Однією з основних проблем при комп'ютерному прогнозуванні є стратегія конструювання вихідних структур для оцінки біологічної активності.

Один з найбільш поширених способів пошуку нових біологічно-активних речовин полягає в тому, що за основу приймають певну структуру і модифікують її. Цей підхід при реальному синтезі традиційно використовує хімія напівсинтетичних біологічно-активних речовин, яка, власне, на ньому і заснована, комп'ютерний прогноз використовує його на віртуальному рівні. Тому цей підхід можна назвати напівсинтетичним [8].



Основна структура, яка використовується при розглянутому підході, отримала назву «скаффолд» (scaffold, також використовується термін «остов»), тому цей підхід також називають скаффолд-підходом.

Скаффолд - це основна частина молекули, загальна для всіх членів комбінаторної бібліотеки сполук, побудованих на її основі.

На основі скаффолда віртуально конструюють і/або реально синтезують один або кілька рядів споріднених сполук, і всі похідні одного скаффолда утворюють відповідну комбінаторних бібліотеку сполук.

При цьому, зазвичай всі похідні кожного скаффолда взаємодіють тільки з однією мішенню, тобто володіють однією біологічною активністю або набором активностей.

Однак відомі й становлять найбільший інтерес так звані привілейовані скаффолди, які дають кілька рядів сполук, кожен з яких має свою мету - тобто ці ряди мають принципово різну біологічну активність або набір активностей.

Пошук привілейованих скаффолдів є нетривіальним завданням, оскільки зазвичай порівнюють між собою структури, що володіють однією або декількома близькими біологічними активностями, а в цьому випадку треба порівнювати структури, що володіють принципово різною біологічною активністю і шукати в них загальні елементи. Однак цей варіант скаффолд-підходу є найбільш перспективним.

Для вирішення поставленого завдання конструювання вихідних структур і оцінки їх біологічної активності в рамках скаффолд-підходу пропонується:

1. Складання бази даних відомих скаффолдів і їх класифікація, а також виявлення нових скаффолдів.

2. Складання підбази даних відомих привілейованих скаффолдів, а також виявлення нових привілейованих скаффолдів на основі аналізу бази даних скаффолдів.

3. Складання алгоритмів модифікації привілейованих скаффолдів і розробка відповідної комп'ютерної програми.

4. Створення віртуальних комбінаторних бібліотек сполук для ряду привілейованих скаффолдів з використанням розроблених алгоритмів і комп'ютерної програми.

5. Розробка комп'ютерних програм для оцінки біологічної активності сполук.

6. Аналіз складених комбінаторних бібліотек на різні види біологічної активності з вибором лідерів для кожного виду активності.

Бази даних скаффолдів та інших блоків, комбінаторні бібліотеки сполук і комп'ютерні програми в області комп'ютерного прогнозування є інтелектуальною власністю їх розробників, які дуже обмежено розкривають методи, які вони використовують у своїй роботі.

Разом з тим, в літературі описано досить велика кількість скаффолдів, а також методи комп'ютерного моделювання для оцінки біологічної активності сполук.

Таким чином, найважливішими вимогами до прогнозу біологічної активності хімічних сполук є:

- велика кількість і різноманітність прогнозованих видів біологічної активності;
- використання реальної навчальної вибірки, далекій по повноті інформації від ідеальної;
- здатність прогнозувати біологічну активність сполук різних хімічних класів з прийнятною точністю;
- використання мінімальної інформації про речовину, достатньої для прогнозу спектрів активності і навіть нових, ще не синтезованих, а тільки плануються до синтезу хімічних сполук;
- швидкодія, що дозволяє за прийнятний час виконувати прогноз і аналіз великої кількості хімічних сполук [9].

## 2.2. Комп'ютерна система PASS

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – (прогноз спектру біологічної активності органічних сполук) - комп'ютерна система, розроблена співробітниками лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків ГУ НДІ біомедичної хімії ім. В.Н. Ореховича РАМН під керівництвом професора В.В. Поройкова. Принцип дії системи заснований на аналізі взаємозв'язків «структура-активність» з використанням навчальної вибірки, що містить велику кількість різнорідних хімічних сполук з різними видами біологічної активності [10].

Біологічна активність представлена в PASS якісно у вигляді спектра біологічної активності хімічної сполуки. Результат прогнозу представляється у вигляді впорядкованого списку назв відповідних активностей і ймовірностей  $P_a$  «бути активним» (active) і  $P_i$  «бути неактивним» (inactive). По різниці коефіцієнтів  $P_a$ - $P_i$  можна робити висновки про можливу наявність у досліджуваної сполуки того чи іншого виду активності.

Програма має певні обмеження, зокрема прогноз активності можливий лише для низькомолекулярних органічних (drug-like) сполук, структура яких принципово не відрізняється від сполук навчальної вибірки. Таким чином, не може бути проаналізована потенційна активність синтетичних біополімерів та неорганічних сполук. Інше обмеження визначається необхідністю наявності не менш ніж 5 сполук з відомою активністю для формування вибірки. Так, для принципово нових мішеней дії фармакологічних препаратів, для яких є інформація про 1-2 ліганда, прогнозування біологічної активності таким методом не можливе. У випадку принципової новизни хімічної структури по відношенню до навчальної вибірки (більше 3-х дескрипторів, які не зустрічаються у навчальній вибірці), результати прогнозу можуть мати суттєву похибку. В цьому випадку доцільно експериментально перевірити речовину на необхідні види активності, незалежно від результатів прогнозу, так як результатом може бути принципово нова базова структура (NCE).

У деяких випадках використання програми показує, що сполука є одночасно агоністом і антагоністом (стимулятором і блокатором, активатором і інгібітором) по відношенню до одних і тих самих ферментів (рецепторів). Це означає, що використання програми не забезпечує диференціювання внутрішньої активності сполуки, а лише вказує на її здатність зв'язуватися з даним ферментом (рецептором).

З використання програми PASS можна прогнозувати понад 4130 видів біологічної активності, в тому числі 501 фармакотерапевтичний ефект (наприклад, антигіпертензивний, гепатопротекторний, ноотропний та ін), 3295 механізмів дії (наприклад, антагоністи гідроксицитраміну, агоніст ацетилхоліну M1, інгібітор циклооксигенази та ін), 57 токсичних ефектів (наприклад, канцерогенних, мутагенних, гематотоксичних та ін.), 199 метаболічних термінів (індуктор CYP1A, інгібітор CYP1A1, субстрат CYP3A4 та ін.) 49 транспортних білків (наприклад, інгібітор Р-глікопротеїну 3) та 29 активностей, пов'язаних з експресією генів (наприклад, підсилювач експресії TN, інгібітор експресії TNF, інгібітор експресії VEGF). Середня точністю прогнозу становить близько 95%.

З використанням PASS можна було передбачати 3300 видів активності в 2007 році, 2500 - у 2005 році, 541 - в 1998 р, і тільки 114 - в 1996 р.

Навчальна вибірка PASS 9.1 містить 205873 відомих біологічно активних речовин (лікарських субстанцій; фармакологічних речовин, що вивчаються в клініці і в доклінічних тестах; токсичних речовин), в той час як в 1996 році навчальна вибірка містила тільки близько 9500 біологічно активних сполук.

З 2000 року функціонує онлайн-сервіс PASS, який дозволяє будь-якому зареєстрованому користувачу отримувати безкоштовно прогноз PASS через Інтернет [10-12].

Структурна формула направляється на прогноз у вигляді MOL файлу, або вводиться безпосередньо в Інтернет-браузері з використанням Marvin-аплета; результат прогнозу видається на дисплей.

Порівняння прогнозів PASS з результатами подальшого експериментального дослідження дає можливість провести незалежну оцінку

даного підходу на сполуках різних класів хімічних речовин, які виявляють різні види біологічної активності. В даний час опубліковано вже близько 50 публікацій, в яких передбачення PASS були підтверджені експериментально [13, 14].

Біологічна активність представлена в PASS якісно у вигляді спектра біологічної активності - комплексу усіх біологічних ефектів, які органічна сполука здатна викликати при деяких умовах взаємодії з біологічними об'єктами, без урахування особливостей конкретних експериментів. Кожна сполука має список тих видів активності, яке вона здатна проявити при відповідних умовах. При розрахунку вважається, що сполука не володіє тими видами біологічної активності, які не вказані в його спектрі.

Для прогнозу в PASS використовується SAR base, яка створюється на основі аналізу навчальної вибірки, що містить структурні формули і спектри активності органічних сполук. SAR base містить словник назв видів біологічної активності, словник дескрипторів MNA, опису структур і активностей речовин з навчальної вибірки, дані і знання про взаємозв'язки «структура-біологічна активність».

При включенні органічних сполук навчальної вибірки в SAR base для кожної структурної формули генеруються дескриптори MNA. Якщо структуру молекули в повному обсязі визначено, то сполука не включається в SAR base. Якщо в SAR base виявляється еквівалентна структура, то існуючий спектр активності речовини доповнюється новими активностями. Дані про взаємозв'язки «структура - біологічна активність» накопичуються в ході описаної нижче процедури вивчення.

Алгоритм прогнозу PASS [15] заснований на тому, що для кожного виду біологічної активності навчальна вибірка поділяється на позитивні і негативні приклади: органічні сполуки, що містять цю активність в своєму спектрі активності, є позитивними прикладами, а все іншими-негативних.

# Порядок виконання прогнозування біологічної активності в он-лайн системі PASS

1. Перехід на сторінку програми <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>

На сторінці знаходиться загальна інформація про програму та новини про неї (рис. 10)



Рис. 10. Стартова сторінка програми PASS

2. Реєстрація в он-лайн системі PASS

Для роботи в програмі необхідно пройти стандартну процедуру реєстрації (рис. 11) Після підтвердження реєстрації необхідно авторизуватися на сайті.

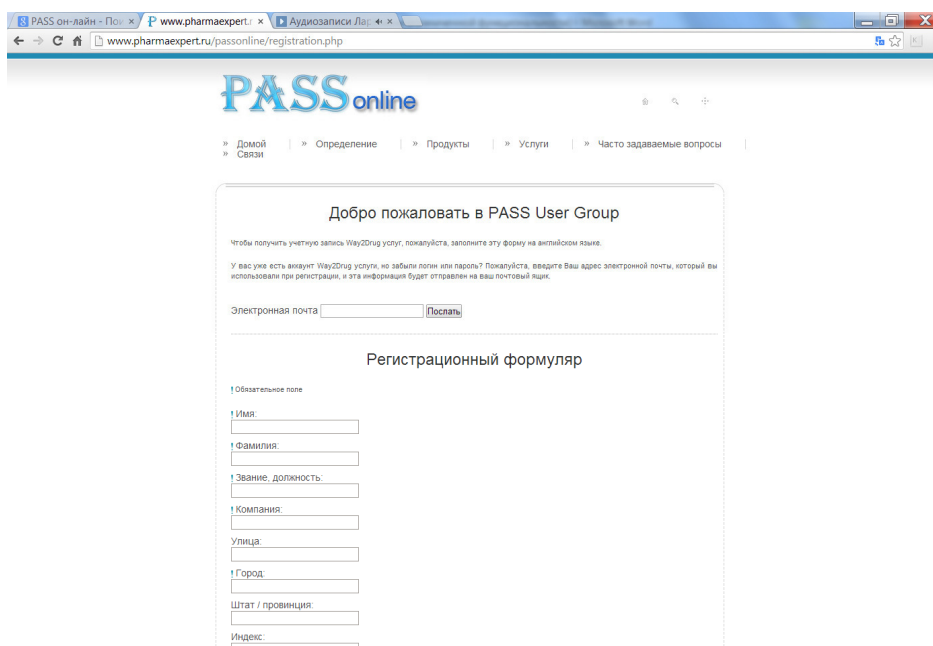


Рис. 11. Форма реєстрації на сайті PASS

### 3. Перехід до сторінки розрахунку

Після авторизації у програмі (рис. 12) для переходу на сторінку розрахунку обираємо клавiшу «[Predict new compound](#)», яка дозволяє одержати прогноз для нової сполуки.

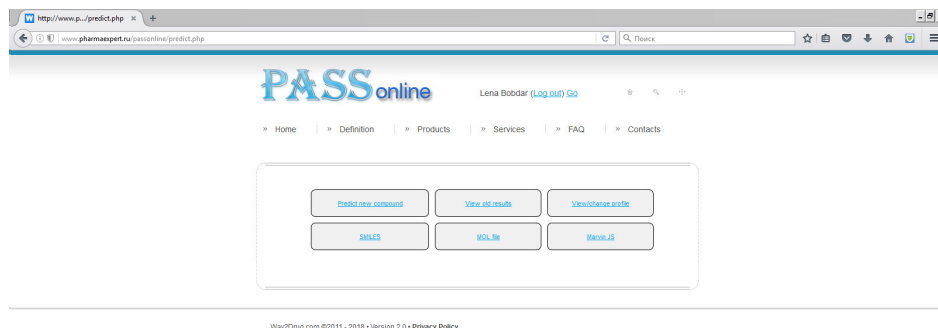


Рис 12. Вікно програми після авторизації.

### 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 13-15.



Рис. 13. Завантаження структури в .mol форматі.

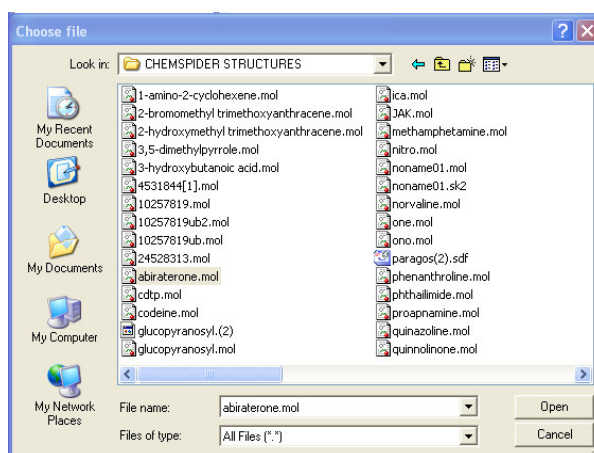


Рис. 14. Вибір структури для завантаження.

– створення нової структури за допомогою Marvin JS-аплету (функція Marvin JS) (рис. 15)

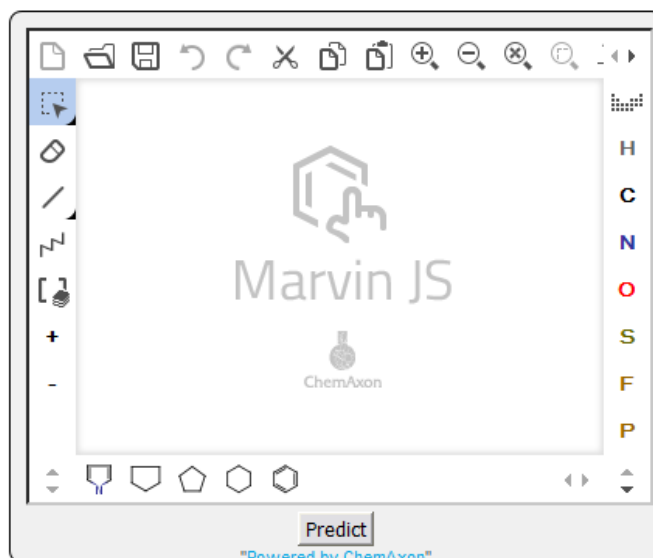


Рис. 15. Аплет Marvin JS.

## 5. Запуск прогнозування

Натискаємо кнопку Predict (Одержати прогноз) і одержуємо вірогідні значення наявності або відсутності активності сполуки (рис. 16). Ці значення можна виводити на екран, вказавши необхідні межі вірогідності: All,  $P_a > P_i$ ,  $P_a > 0,3$  або  $P_a > 0,7$ .

Pa	Pi	Activity
0,98	0,002	Skin irritation, inactive
0,92	0,004	Respiratory analgesic
0,88	0,003	Flavin-containing monooxygenase substrate
0,82	0,003	Cytase inhibitor
0,80	0,003	Acetyltransferase inhibitor
0,80	0,004	CYP2B substrate
0,80	0,002	CYP2C18 substrate
0,80	0,004	CYP2B6 substrate
0,80	0,004	Analgesic

Рис. 16. Одержані результати прогнозування.



Список активностей упорядкований по спаданню різниці  $R_a - P_i$ ; 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  $R_a > P_i$ . Якщо користувач вибирає високі значення  $R_a$  в якості порогу, то шанси підтвердити активність експериментально будуть високими, але багато видів активностей можуть бути втрачені. Наприклад, якщо в якості порогу використовується значення  $R_a > 90\%$ , то приблизно 90% потенційних активностей може бути втрачено [16].

## 6. Збереження результатів

Правою клавішею миші виділяємо дані та зберігаємо для подальшого аналізу

### 2.3. Прогнозування токсичності сполук за допомогою програми GUSAR

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

На сторінці знаходиться загальна інформація про програму та новини про неї (рис. 17). Програма є у вільному доступі без реєстрації.



The screenshot shows the homepage of GUSAR ONLINE. At the top, there is a navigation bar with the Way2Drug logo and the text 'PREDICTIVE SERVICES' and 'Understanding Chemical-Biological Interactions'. To the right, the GUSAR ONLINE logo is displayed with the tagline 'RELIABLE QUANTITATIVE-STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR YOUR CHEMICAL COMPOUNDS'. Below the navigation bar, there is a menu with categories: GUSAR, QSAR METHOD, APPLICABILITY DOMAIN, CONSENSUS, and REFERENCES. Under APPLICABILITY DOMAIN, there are sub-categories: Acute Rat Toxicity, Antitargets, and Environmental. The main content area features a scatter plot of data points, a section titled 'APPROACH TO YOUR QSAR MODELLING' which describes the GUSAR software, and a 'GUSAR EVENTS' section with news items. At the bottom, there is a 'WHY IS THE GUSAR?' section with a bar chart and a link to get a free trial version.

Рис. 17. 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, Ki і Kact) 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 [17]. 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. 18) для створення формули речовини:

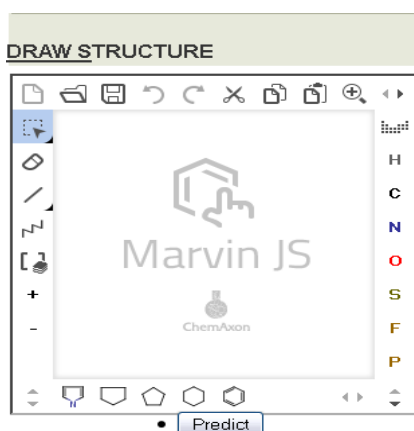


Рис. 18. Аплет Marvin JS.

#### 5. Запуск прогнозування

Натискаємо кнопку Predict (Одержати прогноз) і у новій вкладці браузера відкривається таблиця з результатами розрахунку (рис. 19) та розшифровкою умовних позначень.

##### Rat acute toxicity predicted by GUSAR

Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	Rat SC LD50 log10(mmol/kg)
0,301 in AD	-0,334 in AD	0,630 in AD	0,303 in AD

Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
186,500 in AD	43,180 in AD	397,000 in AD	187,200 in AD

##### Acute Rodent Toxicity Classification of Chemicals by OECD Project

Rat IP LD50 Classification	Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification	Rat SC LD50 Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD

IP - Intraperitoneal route of administration

IV - Intravenous route of administration

Oral - Oral route of administration

SC - Subcutaneous route of administration

in AD - compound falls in applicability domain of models

out of AD - compound is out of applicability domain of models

<http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AcuToxPredict/>

GUSAR - Prediction of Values for Substances Copyright (C) 2010 A. Zakharov, V. Poroikov & Associates

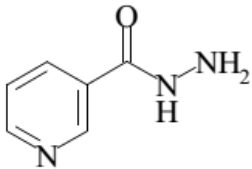
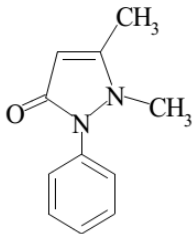
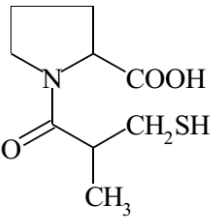
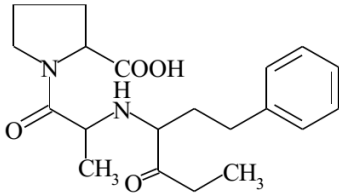
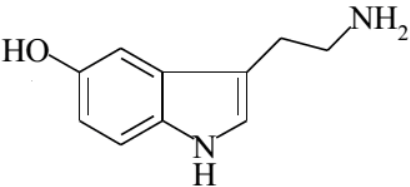
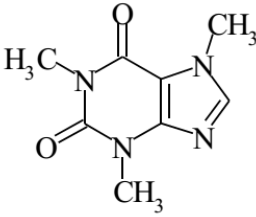
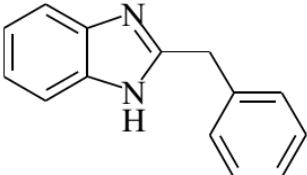
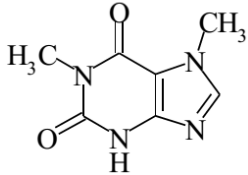
Рис. 19. Одержані результати прогнозування гострої токсичності для молекули аніліну.

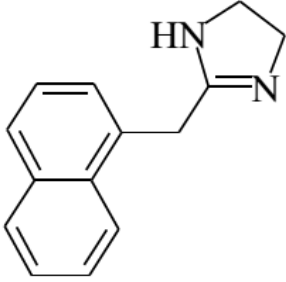
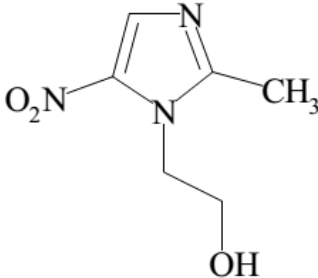
Результат представлено у вигляді таблиці з зазначенням LD50 та класу токсичності для різних способів введення, а також інформація, чи потрапляє сполука в область застосування моделі розрахунку, що застосовується в програмі (in AD – потрапляє; out of AD – ні).

## 2.4 Застосування програм PASS та GUSAR

### Практична робота 6 «Прогнозування біологічної активності»

1. Для запропонованої сполуки (діюча речовина фармакологічного препарату) здійснити прогноз ймовірної біологічної активності за допомогою програми PASS і та порівняти з літературними даними.

Варіант	Сполука	Варіант	Сполука
1	2	3	4
1	ізоніазид 	6	антипірін 
2	каптопріл 	7	еналапріл 
3	серотонін 	8	кофеїн 
4	дібазол 	9	теобромін 

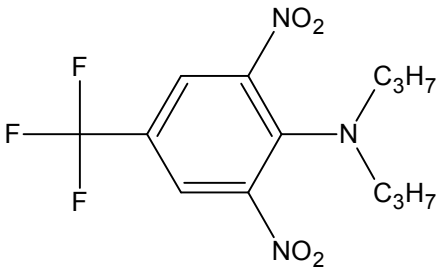
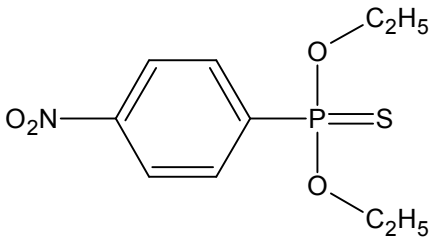
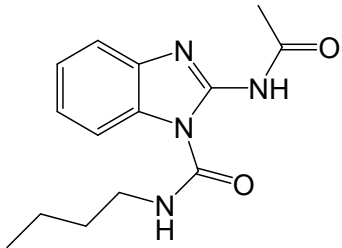
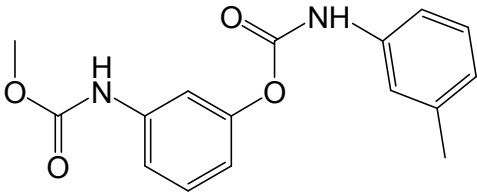
1	2	3	4
5	 нафазолін	10	метронідазол  ОН

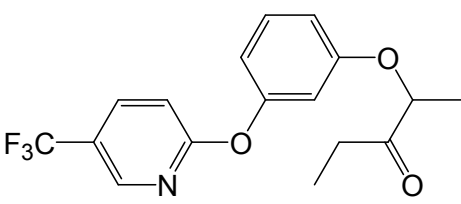
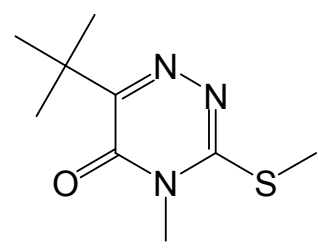
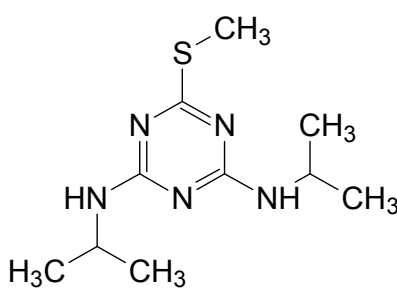
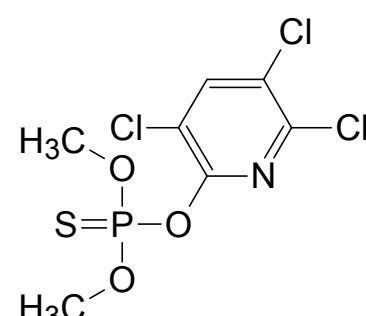
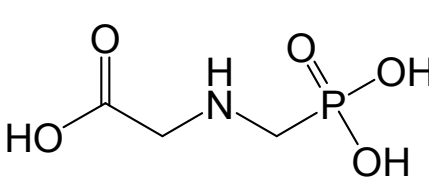
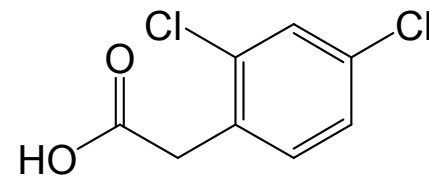
Література для одержання необхідної інформації:

1. Фармацевтична хімія / За заг ред. П.О. Безуглого. – Вінниця, НОВА КНИГА. 2008.– 560 с.

### Практична робота 7 «Прогнозування токсичності»

1. Для запропонованої сполуки (діюча речовина хімічного засобу захисту рослин) здійснити прогноз можливої токсичності за допомогою програми GUSAR та порівняти з літературними даними.

Варіант	Сполука	Варіант	Сполука
1	2	3	4
1	Трефлан 	6	Тіофос 
2	2	7	7
	Бентал 		Бетанал 

1	2	3	4
3	<p><i>Фюзилад</i></p> 	8	<p><i>Зенкор</i></p> 
4	<p><i>Прометрин</i></p> 	9	<p><i>Хлорпіріфос</i></p> 
5	<p><i>Раундап</i></p> 	10	<p><i>2,4-Д</i></p> 

Література для одержання необхідної інформації:

1. Агроекологічна оцінка мінеральних добрив та пестицидів / [ Патики В. П., Макаренко Н.А., Моклячук Л. І. та ін.] за ред. В. П. Патики. – К. : Основа, 2005. – 300 с.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Хоботова Е.Б. Основы экологической токсикологии: навчальний посібник / Е.Б. Хоботова, М.І. Уханьова, О.М. Крайнюков – Харків: видавництво ХНАДУ, 2012. – 276 с.
2. ACD/ChemSketch Version 12.0 for Microsoft Windows Reference Manual – Comprehensive Interface Description. Advanced Chemistry Development, Inc. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com) – 176 p.
3. ACD/ChemSketch Version 6.0 for Microsoft Windows User's Guide. Drawing Chemical Structures and Graphical Images. On-line via ChemSketch 143 p.
4. ACD/Labs Version 6.0 for Microsoft Windows User's Guide. Drawing structures for better NMR predictions Advanced Chemistry Development, Inc. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com) – 6 p.
5. ACD/Labs Version 6.0 for Microsoft Windows User's Guide. Advanced Chemistry Development, Inc. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com) – 175 p.
6. ACD/LogD Suite Version 6.0 for Microsoft Windows User's Guide. Reference Manual. Calculating the Dissociative Partition Coefficient. Advanced Chemistry Development, Inc. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com) – 57 p.
7. Орлов В.Д. Медицинская химия : [учеб. для студ. хим. спец. Высших учеб. зав.] / В.Д. Орлов, В.В. Липсон, В.В. Иванов. – Х. : Фолио, 2005. – 460 с
8. Голендер В.Е. Логико-комбинаторные методы конструирования лекарств / В.Е. Голендер, А.Б. Розенблит. – Рига: Зинатне, 1983. – 352 с.
9. Мызников А.О. Компьютерное конструирование лекарств (драг- дизайн) с использованием скаффолд-подхода / А.О. Мызников, К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд // труды V Международная научно-практическая конференция "Молодежь.Наука.Инновации". 2012 г. Пенза, ФГБОУ ВПО «Пензенская государственная технологическая академия»  
[http://mgutupenza.ru/mni/content/files/2012\\_Miznikov,%20Taranceva,%20Ayhkond%202.pdf](http://mgutupenza.ru/mni/content/files/2012_Miznikov,%20Taranceva,%20Ayhkond%202.pdf)

10. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – 3. – С. 483—499.

11. Filimonov D.A., Poroikov V.V. PASS Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances // *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, BIOS Scientific Publishers, Oxford (UK), 1996, P.47-56.

12. Sadym A. Prediction of biological activity spectra via the Internet / A. Sadym, A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *SAR & QSAR Environ. Res.* – 2003. – Vol. 14 (5-6). – P. 339-347.

13. Lagunin A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16 (8). – P. 747-748.

14. Geronikaki A. Computer-aided prediction for medicinal chemistry via the Internet / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // *SAR & QSAR Environ. Res.* – 2008. – Vol. 19(1-2). – P. 27-38.

Doi: 10.1080/10629360701843649.

15. Глориозова Т.А. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т.А. Глориозова, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, В.В. Пороиков // *Хим.-фарм. журнал.* – 1998. – Т.32, №12. – С. 32-39.

16. Газизов Э.К. Компьютерное прогнозирование биологической активности соединений с помощью программы PASS: [Электронное учебно-методическое пособие] / Э.К. Газизов, Л.П. Шамсутдинов. – 2014. – 68 с

17. Lagunin A. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // *Molecular Informatics.* – 2011. – Vol. 30(2-3). – P. 241-250.