



# Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

## Інформаційні технології в дослідженнях з квантової фармакології

Т.Ю. Небесна – асп. каф. фармакології з курсом клінічної фармакології

Науковий керівник: І.С. Чекман, член-кор. НАН і АМН України,

засл. діяч науки і техніки України, д.м.н., проф., завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

- **Квантова фармакологія:**



**- розділ науки, в якому знання електронної структури препаратів використовується для de novo дизайну лікарських засобів, вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин та встановлення фармакофорів і пояснення механізму дії медикаментів**

**– W.G. Richards, 1977.  
(Oxford University, England).**

# Перші наукові роботи в галузі квантової фармакології

□ Нітро-гетероциклічні лікарські засоби, що активуються в стані гіпоксії, для радіо- та хіміотерапії раку.

*Adams G. E.; Stratford I. J. Biochemical Pharmacology (1986)*

□ Розрахунок відносної зміни вільної енергії зв'язування при утворенні комплексу білок-інгібітор.

*Bash P.A., Singh U.C., Brown F.K., Langridge R., Kollman P.A. Science (1987)*

□ Електростатичний потенціал та зв'язування ліків з ДНК.

*Burridge J.M.; Quarendon P.; Reynolds C. A.; Goodford P.J. Journal of Molecular Graphics (1987)*

□ Розробка специфічних інгібіторів дигідрофолатредуктази.

*Reynolds C.A., Richards W.G., Goodford P.J. Anticancer Drug Des. (1987)*

Фізико-хімічні механізми дії агапурина (пентоксифіліну).

*Chekman I.S., Bobkov V.M., Svintitsky A.S., Bondur V.V., Zagorodny M.I. Fundamental & Clinical Pharmacology (1999)*

□ Молекулярні механізми дії капотену та моноприлу.

*Chekman I.S., Bobkov V.M., Svintitsky A.S., Bondur V.V., Zagorodny M.I. Fundamental & Clinical Pharmacology (1999)*

# Квантова фармакологія

На кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології НМУ ім. О.О.Богомольця дослідження з квантової фармакології ведуться з 1998 р.

*Вивчені квантово-фармакологічні властивості лікарських засобів:*

- Антигіпертензивні (каптоприл, лізиноприл, фозиноприл, метопролол, атенолол, пропранолол, карведілол, празозин, доксазозин);
- Засоби для лікування гіперплазії простати (тамсулозин, теразозин, альфузозин)
- Адреноміметики (адреналін, мезатон)
- Протизапальні (анальгін, ацетилсаліцилова кислота);
- Експекторанти – відхаркувальні (ацетилцистеїн)
- Гіполіпідемічні (уфібрат)
- Метаболітні препарати (кверцетин, таурин,<sup>4</sup> тіотриазолін, яктон).

# Квантова фармакологія

Результати досліджень квантово-фармакологічних лікарських засобів, проведених на кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця надруковані в таких журналах:

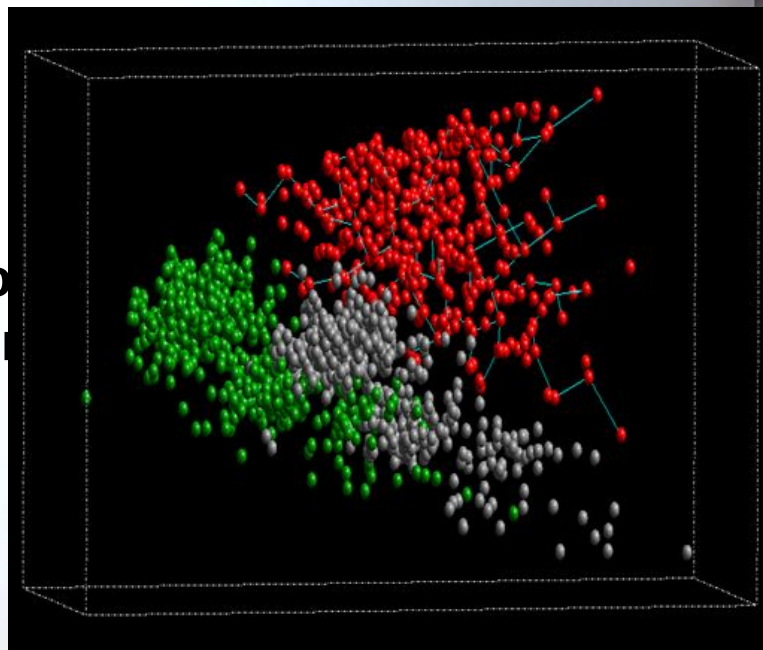
- *“Доповіді НАН України”*
- *“Лікарська справа”*
- *“Вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця”*
- *“Fundamental & Clinical Pharmacology”*

Зроблені доповіді на таких наукових форумах:

- *Конгреси фармакологів України: Дніпропетровськ (2002), Одеса (2006)*
- *Конгреси кардіологів України: Київ (2003, 2007)*
- *Конгрес “Человек и лекарство” – Москва, (2000, 2005, 2007)*
- *2<sup>nd</sup> European congress of pharmacology – Budapest, Hungary (1999)*
- *VI International congress of medical sciences for students and young doctors – Sofia, Bulgaria (2007)*

# Основні напрямки досліджень з квантової фармакології

- пояснення механізму дії лікарських засобів.
- вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин (QSAR).
- встановлення фармакофорів – необхідного просторового розташування молекулярних фрагментів, що забезпечують структуру та фізико-хімічні властивості, які в свою чергу визначають біологічну активність речовини.
- de novo дизайн лікарських засобів – створення нових лікарських засобів, спираючись на відому структуру молекули-мішені цього засобу в організмі людини.



# Квантова фармакологія – наука нового покоління



# Сучасне визначення квантової

## фармакології

Наука, яка використовує методи комп'ютерного моделювання та принципи теоретичної хімії для встановлення молекулярної структури ліків та механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму

## Завдання квантової

### фармакології:

- Дослідження структури окремих лікарських засобів
- Дослідження залежності “структура – активність” (QSAR)
- Дослідження білок-лігандних взаємодій
- Дослідження реакцій, в які вступають лікарські засоби в організмі людини



# Дослідження структури окремих лікарських засобів

## 1. Методи:

### - напівемпіричні розрахунки:

методи AM1, PM3, ZINDO  
(програми *MOPAC*, *HyperChem*)

### - неемпіричні (ab initio) розрахунки:

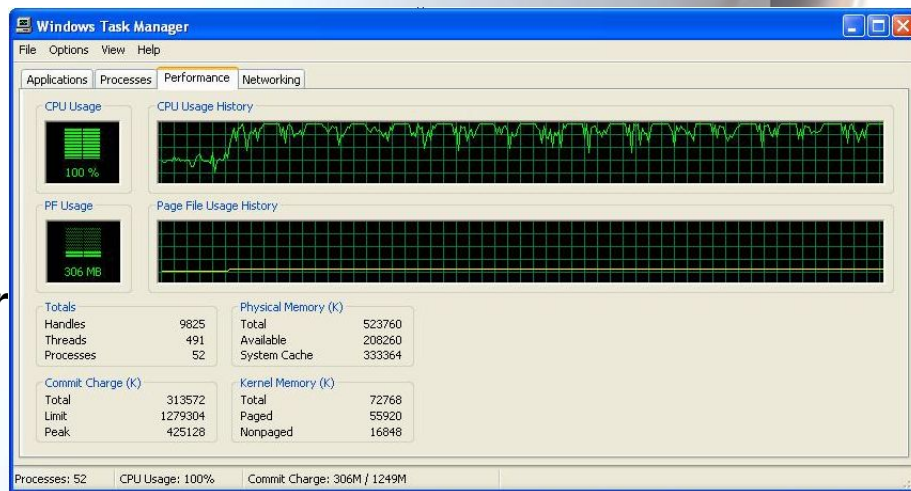
програми *Gaussian*, *GAMESS*, *Jaguar*

### врахування впливу розчинника

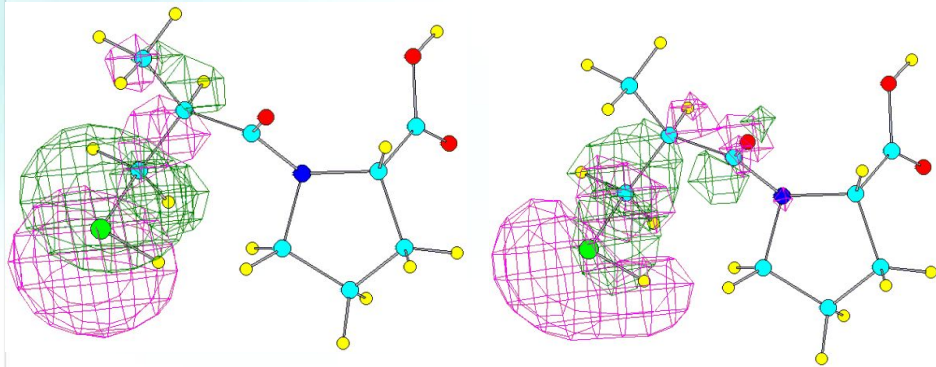
вода, бензол, ефір, ліпіди,  
етиловий спирт та ін (*GAMESS*,  
*NWCHEM*).

## 2. Досліджувані показники:

- відстані між атомами, торсійні кути, заряди на атомах;
- загальна енергії напруги, енергія зв'язування, енергія ізольованих атомів, електронна енергія, енергія між'ядерної взаємодії, теплота утворення;
- значення дипольного моменту;
- локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей;
- абсолютна електронегативність ( $\chi$ ), абсолютна жорсткість  $\rho(\eta)$ ;



# Дослідження жорсткості молекули інгібітора АПФ каптоприлу



Енергія ВЗМО, eV	-9,558166
Енергія НВМО, eV	-0,013586
Абсолютна жорсткість ( $\eta$ ), eV	4,772290

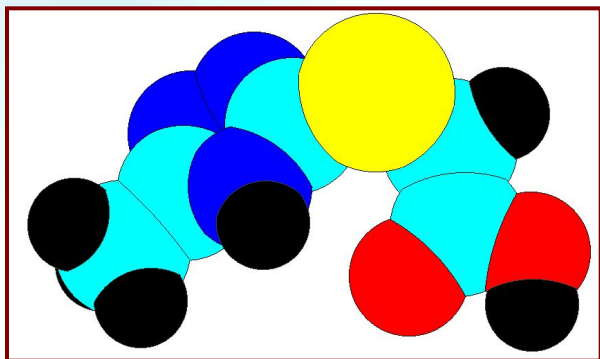
Абсолютна жорсткість ( $\eta$ ) визначена за формулою:  
$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}})$$

Розрахунок методом РМЗ

Молекула каптоприлу, відповідно до її жорсткості, відноситься до м'яких реагентів, тому особливо активно ця сполука буде реагувати з м'якими речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками.

Цей висновок підтверджується даними рентгеноструктурного аналізу – в центрі зв'язування АПФ каптоприл взаємодіє із залишками гістидину.

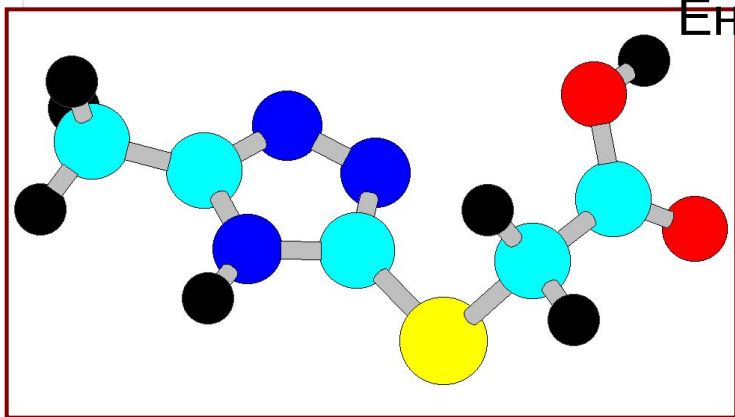
# Конформаційний аналіз молекули тіотриазоліну



Дві конформації молекули  
тіотриазоліну:

Теплота утворення = -185,715 кДж/моль,  
Теплота утворення перехідного стану =  
-165,396 кДж/моль,

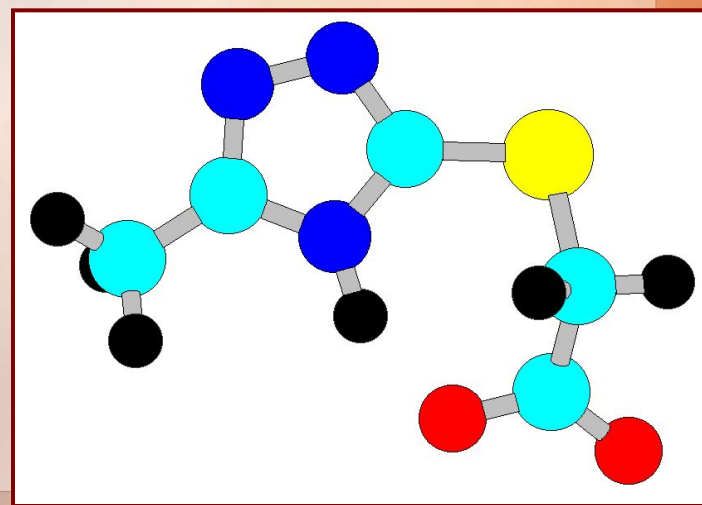
Енергія активації інверсії = 20,32 кДж/моль



Аніонна форма тіотриазоліну:

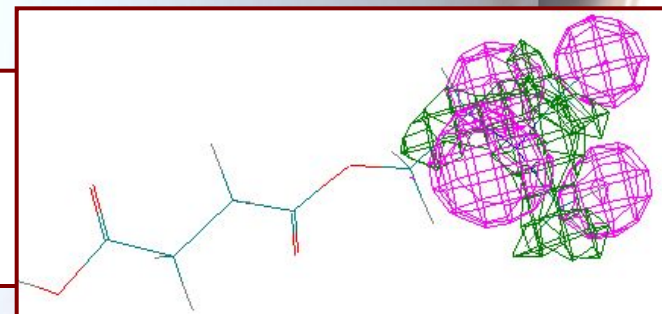
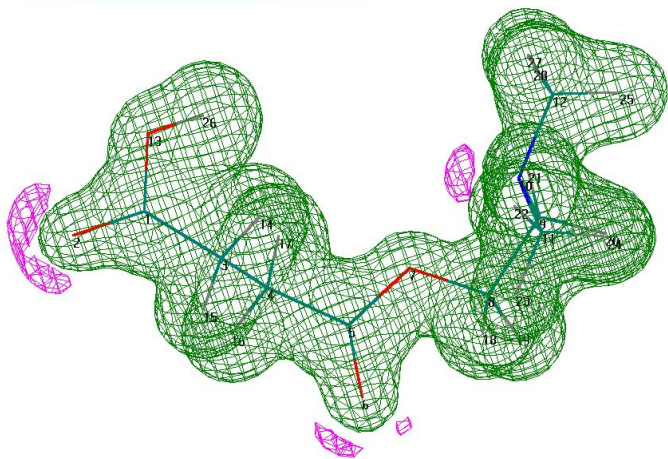
Теплота утворення = - 379,224 кДж/моль

Розрахунок методом AM1



# Дослідження реакційних центрів молекули моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] янтарної кислоти

Електростатичний потенціал навколо молекули ДМЕЯК – тривимірне зображення (метод РМЗ)

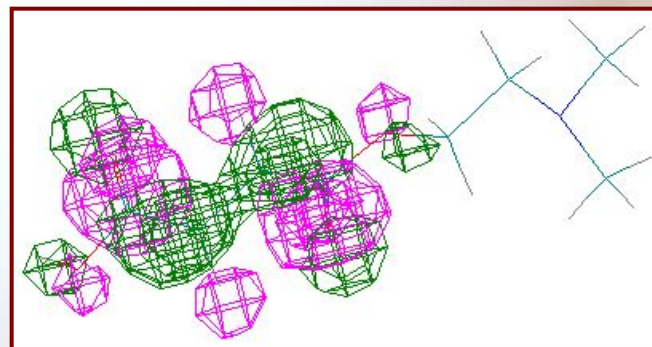


Локалізація  
ВЗМО

$E = -9,40209 \text{ eV}$

Локалізація  
НВМО

$E = 4,522231 \text{ eV}$



Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, що пояснює відновлювальну властивість дослідженої молекули. Області з позитивними значеннями ЕП, тобто місця, де може відбуватися взаємодія сполуки з позитивно зарядженими фрагментами інших молекул або з протонами (місця протонування), чітко локалізовані на кожній з неподілених електронних пар (НЕП) кисню карбонільних С=О груп та атомі азоту.

# **Вплив сольватації на властивості біомолекул**

**СОЛЬВАТАЦІЯ** - взаємодія молекул розчиненої речовини (або їх асоціатів) з молекулами розчинника, яка приводить до зміни властивостей молекул у розчині (у порівнянні з властивостями газової фази), впливає на всі фізичні і фізико-хімічні процеси, що протікають у розчинах, у т.ч. визначає швидкість реакцій у розчинах і положення рівноваги, а в ряді випадків і їхній механізм.

# Використання сольватаційної моделі для розрахунку квантово-фармакологічних параметрів серцевого глікозиду – дигоксину: методи

Сольватаційна модель SM5.42R/HF/6-31G(d)//PM3 (GAMESOL)

$$\Delta G_s(R) = \Delta G_{EP} + G_{CDS}$$

$$\Delta G_{EP} = \Delta EE + GP$$

$\Delta G_{EP}$  – електростатична компонента  $\Delta G_s$ ,

$\Delta EE$  – енергія деформації молекули

$$G_{CDS} = \sum_k A_k \sigma_k$$

- $A_k$  – доступна поверхня атома  $k$
- $\sigma_k$  – атомарний поверхневий натяг атома  $k$  як функція просторової геометрії розчину та набору параметрів розчинника.

Оптимізація геометрії у розчині дає рівноважну геометрію розчинених молекул  $R(l)$ :

$$\Delta G_s = G(l, R(l)) - G(g, R(g)) = E(l, R(l)) + G(R(l)) + G(R(l)) - E(g, R(g)),$$

де індекси  $l$  та  $g$  відповідають рідкій та газовій фазі, а  $R$  – рівноважна геометрія системи.

## **Використання сольватаційної моделі для розрахунку квантово-фармакологічних параметрів серцевого глікозиду – дигоксину: висновки**

**Вільна енергія гідратації дигоксина становить -40,4 ккал/моль**

**Значення цього параметра вказує на гарну розчинність дигоксина у воді.**

**При вивченні взаємодії дигоксину з будь-якими молекулами або активними центрами у водному середовищі необхідно враховувати ефекти сольватації, оскільки енергія взаємодії дигоксина з молекулами води може перевищувати енергію взаємодій з іншими, розчиненими сполуками, тобто утворення відповідних комплексів, особливо одноцентрових, може бути енергетично не вигідним.**

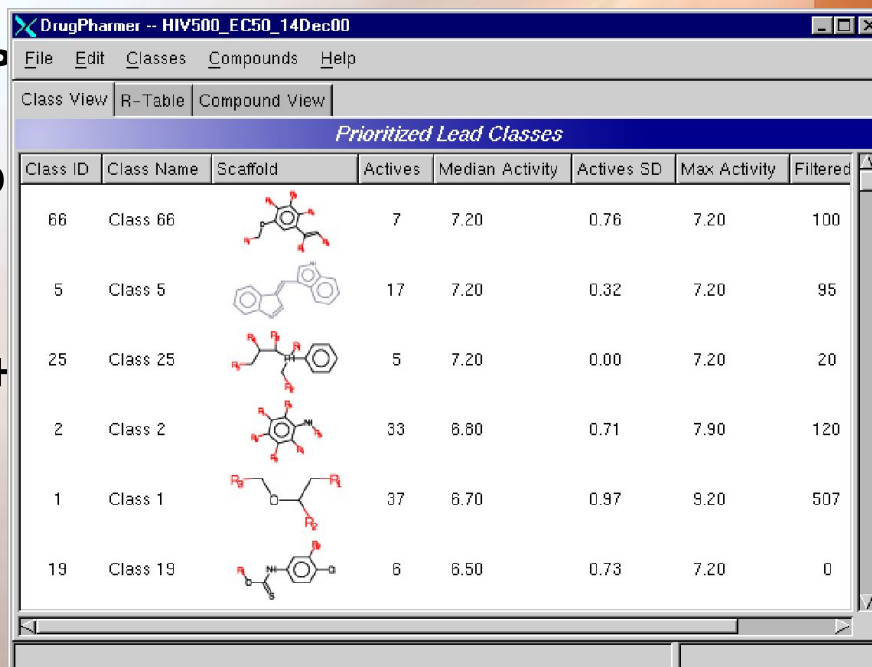
**Виходячи зі структури дигоксина й розрахованих параметрів, можна вважати, що тільки багатоцентрові його комплекси з відповідними біоструктурами можуть бути ефективні у водному середовищі.**

# Quantitative Structure-Activity Relationship

З'ясування залежності між хімічною будовою речовини, їх фізико-хімічними властивостями та біологічною активністю

QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) – один із шляхів до пояснення механізмів дії біологічно активних речовин, підвищення ефективності та зниження вартості розробки оригіналь

- QSAR вимагає максимально детальної інформації про тривимірну структуру як біологічно активних речовин так і молекул-мішеней людського організму.

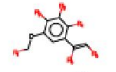
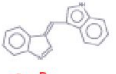
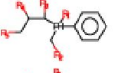

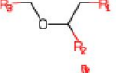
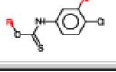


DrugPharmer -- HIV500\_EC50\_14Dec00

File Edit Classes Compounds Help

Class View R-Table Compound View

*Prioritized Lead Classes*

Class ID	Class Name	Scaffold	Actives	Median Activity	Actives SD	Max Activity	Filtered
66	Class 66		7	7.20	0.76	7.20	100
5	Class 5		17	7.20	0.32	7.20	95
25	Class 25		5	7.20	0.00	7.20	20
2	Class 2		33	8.80	0.71	7.90	120
1	Class 1		37	6.70	0.97	9.20	507
19	Class 19		6	6.50	0.73	7.20	0



# Quantitative Structure-Activity Relationship

Побудова молекули ліганду (2D → 3D)



Пошук найбільш стабільної конформації досліджуваних речовин  
(у водному або газовому середовищі)

MM (молекулярна механіка)

AM1, PM3, ZINDO (напівемпіричний розрахунок)

*ab initio* (неемпіричний розрахунок)

*Програми MOPAC, AMPAC, HyperChem, Gaussian, GAMESS,  
Jaguar, NWChem, Spartan*



Розрахунок молекулярних дескрипторів

*Програми DRAGON, Cerius, CODESSA, ChemOffice, HyperChem,  
TSAR, VOLSURF, QSARIS, Almond, HYBOT*



Статистична обробка результатів – побудова QSAR-моделі



Валідація отриманої моделі

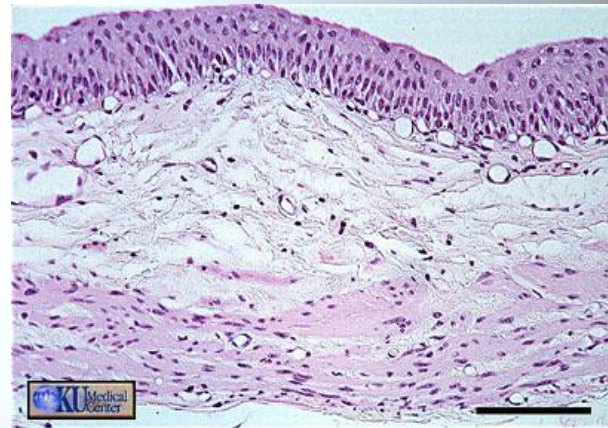
# Молекулярні дескриптори -

набір незалежних параметрів, які характеризують електронні, структурні, геометричні та інші особливості молекул

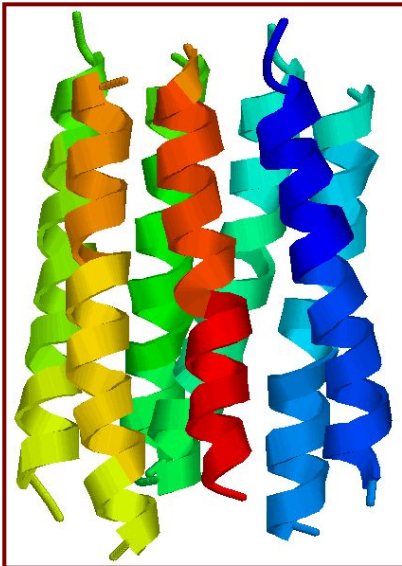
- Елементарні дескриптори – брутто-формула молекули або її атомний склад.
- Електронні дескриптори – набір індексів, що характеризують зарядовий розподіл молекули та її енергію (розраховуються квантово-хімічними методами):  
*електронна густина, порядок звязку, індекс вільної валентності, E(НОМО, LUMO), жорсткість, електронегативність, молекулярний дипольний момент, поляризованість та ін.*
- Геометричні дескриптори – параметри, які характеризують форму молекул (*індекс Балабана, площа молекулярної поверхні, об'єм, та ін.*).
- Фізико-хімічні дескриптори описують фізико-хімічні параметри молекулярних систем (*показник ліпофільності, температура кипіння та ін.*)

# Альфа-1-А-адренорецептори

Локалізовані на гладенькій мускулатурі передміхурової залози, шийки сечового міхура і простатичної частини уретри – блокада знижує м'язовий тонус уретри

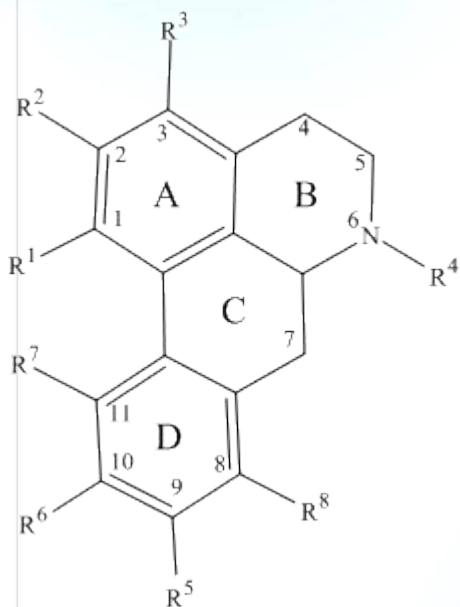


Структура та передумови селективності до агоністів та антагоністів потребують дослідження



Селективні блокатори – ефективні та безпечні препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози

# Похідні апорфіну, що мають альфа-1А-адреноблокуючу активність



№	pKi	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
1	4,39	H	H	H	H	H	OH	OH	H
2	4,59	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH	H
3	4,87	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	OH	H
4	4,7	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
5	6,55	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	O-CH <sub>2</sub> -	-O	H
6	7,04	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	O-CH <sub>2</sub> -	-O	H
7	5,31	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH	H
8	5,97	O-CH <sub>2</sub> -	-O	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
9	5,79	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
10	6,57	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
11	6,38	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Cl
12	6,3	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H
13	7,12	OCH <sub>3</sub>	OH	Br	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H
14	7,2	OCH <sub>3</sub>	OH	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H
15	6,75	OCH <sub>3</sub>	OH	I	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H
16	6,89	OCH <sub>3</sub>	OH	Br	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Br
17	6,98	OCH <sub>3</sub>	OH	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl
18	6,37	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
19	4,98	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	NO

# Розрахунок дескрипторів

## похідних апорфіну

Проведено оптимізацію геометрії молекул послідовно методом молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним методом РМЗ.

Серед досліджених показників

- заряди на атомах;
- значення дипольного моменту молекул;
- енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей;
- абсолютна жорсткість ( $\eta$ ),
- показник ліпофільності;
- загальноенергетичні властивості молекул
- топологічні дескриптори (індекс Балабана, індекс Вінера, топологічний діаметр, індекс загальної молекулярної зв'язності, площа молекулярної поверхні, об'єм, та ін.)

# Статистична обробка даних

- Регресійний аналіз - програмний засіб ПЗ ПРІАМ (Планування, Регресія та Аналіз Моделей).
- Аналіз нормальності залишків та побудова статистичних графіків - програма SPSS 13.0 та MS Excel.
- З метою одержання стійкого як відносно структури, так і відносно коефіцієнтів, рівняння регресії в процесі аналізу проведено перетворення вихідних даних – ортогоналізація (ПЗ ПРІАМ з використанням ортогональних поліномів Чебишева) та нормування.
- Для одержання математичної моделі, яка б адекватно описувала досліджувані взаємозв'язки, були проаналізовані усі ефекти попарних взаємодій лінійних ефектів незалежних змінних.
- Усього, на етапі побудови математичної моделі проаналізовано на предмет їх включення в рівняння регресії 98 головних ефектів та 1225 ефектів взаємодій (всього 1323 ефекти).

# Багатофакторна математична модель

$$\overset{\square}{y}_1 = 5,9194 - 1,1116x_{27} - 1,4036x_{34} + 0,96176x_{47}x_{48} + 0,7666x_{46}x_{50} + 0,4375x_{30}$$

$$x_{27} = 6,38446 \cdot (X_{27} + 0,0373734);$$

$$x_{30} = 5,38746 \cdot (X_{30} + 0,148487);$$

$$x_{34} = 47,4261 \cdot (X_{34} + 0,0564796);$$

$$x_{46} = 0,0636783 \cdot (X_{46} - 81,7039);$$

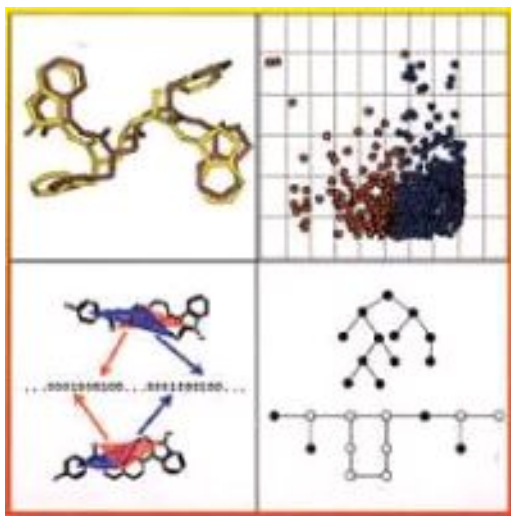
$$x_{47} = 0,95 \cdot (X_{47} - 9,05263);$$

$$x_{48} = 2690,5 \cdot (X_{48} -$$

$$0,000173929);$$

$$x_{50} = 0,00182324 \cdot (X_{50} -$$

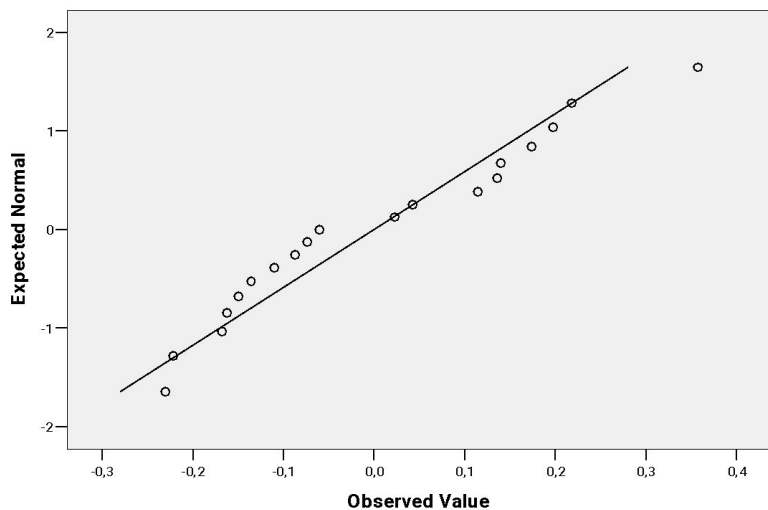
$$1130,53).$$



X27	Заряд на атомі вуглецю C <sup>11</sup>
X30	Заряд на атомі вуглецю C <sup>8</sup>
X34	Заряд на атомі вуглецю C <sup>4</sup>
X46	Індекс вільної валентності (total valence degree)
X47	Топологічний діаметр (topological diameter)
X48	Індекс загальної молекулярної зв'язаності (total connectivity)
X50	Індекс Вінера
$\overset{\square}{y}_1$	a1A (pK <sub>i</sub> ) (показник зв'язування речовини з альфа-1-А-адренорецептором)

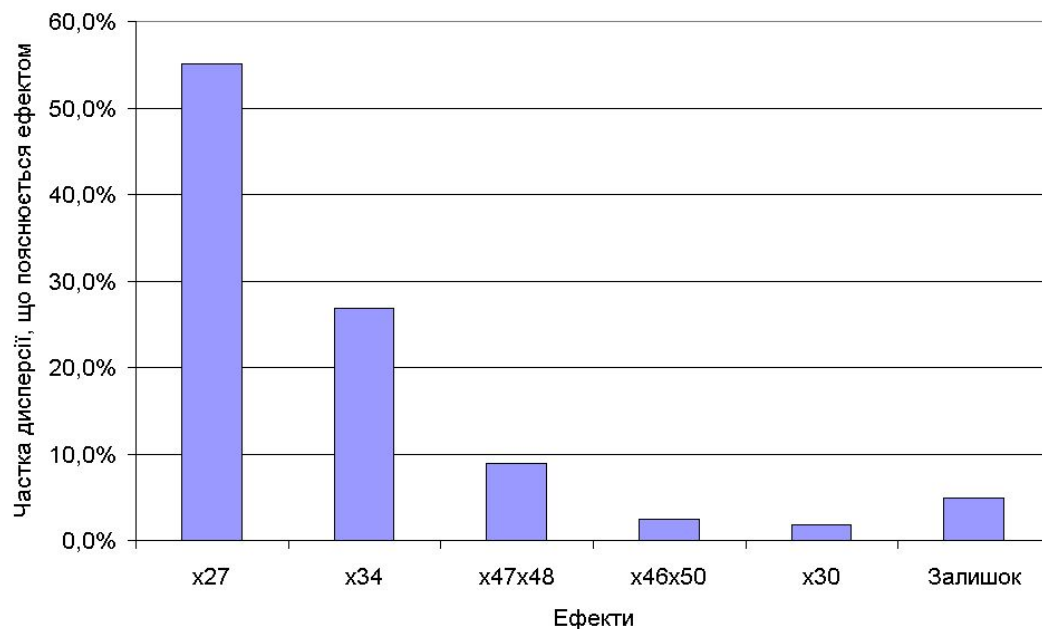
# Вплив квантово-хімічних властивостей молекул похідних апорфіну на адреноблокуючу дію

Normal Q-Q Plot of RezY1



Графік “квантіль — квантіль” для перевірки відповідності залишків регресійного аналізу нормальному закону розподілу

Порівняльний аналіз впливу квантово-хімічних властивостей молекул похідних апорфіну на адреноблокуючу дію даних сполук





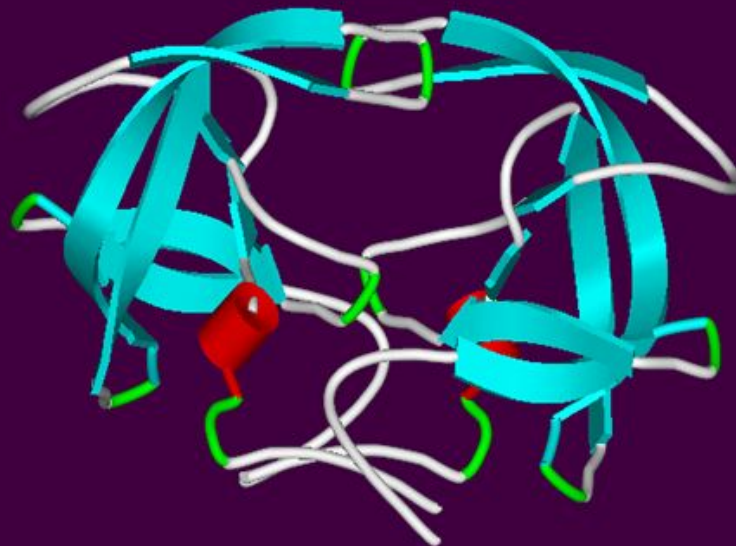
# Застосування QSAR для створення оригінальних лікарських засобів: пошук нових антиконвульсантів



*Tropsha A. Variable selection QSAR modeling, model validation, and virtual screening // An. Rep. Comp. Chem. – 2007. – Vol. 2. – 25*

# Концепція дескрипторного фармакофору

- Сучасні програмні засоби з комп'ютерного моделювання дозволяють розрахувати більше 1000 видів молекулярних дескрипторів
- Правильний вибір набору дескрипторів – запорука отримання ефективної QSAR моделі
- Дескрипторний фармакофор сполук з певним типом фармакологічної активності – набір молекулярних дескрипторів, які найчастіше входять до ефективних QSAR моделей, розроблених при дослідженні різних хімічних груп сполук з цим типом фармакологічної активності.



# Застосування QSAR у токсикології



Використання класичних фізико-хімічних дескрипторів у QSAR-моделях для токсикології дало змогу прогнозувати такі важливі токсикологічні властивості речовин, як

- Коефіцієнт проникнення через шкіру та індекс подразнення шкіри для органічних кислот, основ, фенолів та електрофільних органічних сполук
- Індекс подразнення ока для нейтральних органічних сполук

Створені бази даних з інформацією про різні види токсичності речовин та можливістю їх прогнозування

# Застосування електронних дескрипторів для QSAR у токсикології

- Прогнозування місця гідроксилування в ряду похідних фторбензолу цитохромом P450 (дескриптори – електронна густина граничних орбіталей)
- Визначення рівня р-гідроксилування похідних аніліну цитохромом P450 (дескриптор – енергія вищої занятої молекулярної орбіталі)
- Визначення рівня кон'югації похідних фторнітробензолу з глутатіоном, каталізованого S-трансферазою (дескриптор – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі)
- Визначення рівня кон'югації двозаміщених похідних 1-хлоро-4-нітробензолу з глутатіоном, каталізованого S-трансферазою (дескриптор – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та Ван-дер-Ваальсів об'єм)
- Рівень мутагенності ароматичних та гетероциклічних сполук (дескриптор – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі)
- Прогнозування гострої токсичності ( $LD_{50}$ ) для речовин для полярного

# Порівняльний аналіз молекулярних полів (Comparative Molecular Field Analysis, coMFA)

Метод, заснований на тому, що взаємодія біологічно активної речовини з мішенню визначається, в першу чергу, нековалентними міжмолекулярними ефектами, які залежать

від просторових особливостей та форми молекул.

- Мета coMFA – дослідження кореляцій між тривимірними характеристиками молекул та їх біологічною активністю.
- При CoMFA розрахунках проводиться аналіз набору гомологічних лігандів та виділяються області лігандного каркасу, модифікація яких потенційно призводить до підсилення або зниження активності.
- Особливість моделі – дескриптори молекули обчислюються у вигляді тривимірної карти, що описує задану властивість у просторі.

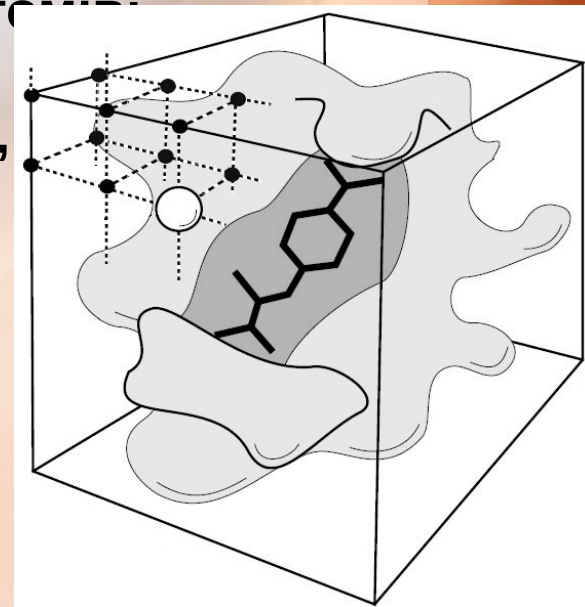
# Порівняльний аналіз молекулярних полів (Comparative Molecular Field Analysis, coMFA)

Навколо молекул формується куб, в середині якого задається сітка. Розрахунок амплітуди полів відбувається з використанням пробних атомів, які розміщуються в вузлах сітки.

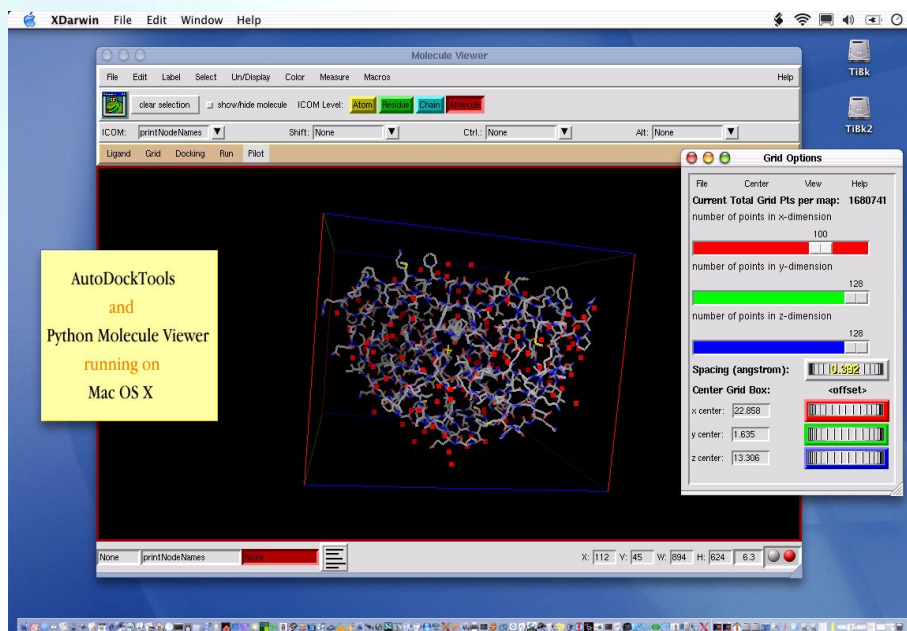
Використовуються наступні типи пробних атомів:

- атом вуглецю,
- позитивно чи негативно заряджений атом,
- донор чи акцептор водневого зв'язку,
- ліпофільна проба.

Результатом аналізу є рівняння регресії з тисячами коефіцієнтів, що зв'язують величину активності зі значеннями амплітуди для полів, розрахованих з використанням пробних атомів.



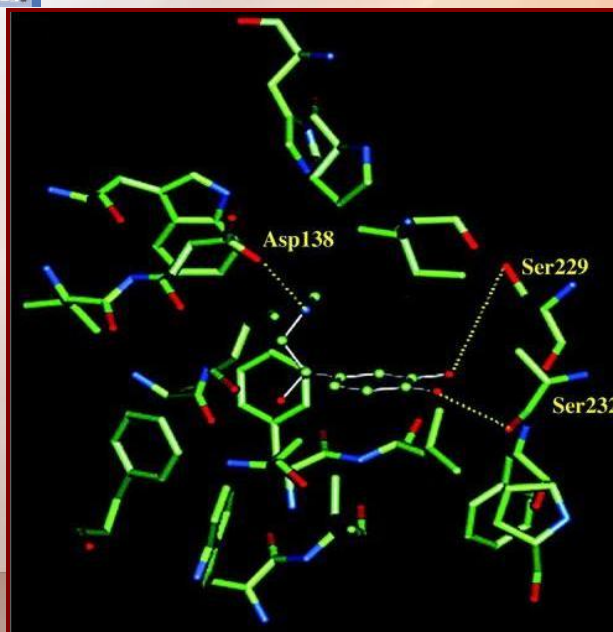
# Дослідження білок-лігандних взаємодій



Молекулярний докінг - віртуальне «прилаштування» ліганда до місця зв'язування в білку (програми DOCK, AutoDOCK, FlexDock, GOLD).

Центр зв'язування білку в комплексі з лігандом може бути досліджений квантово-фармакологічними методами.

Дослідження активного центру адренорецепторів: взаємодія адреналіну з бета-1-адренорецепторами



# Гомологічна карта для альфа-1A- адренорецептора



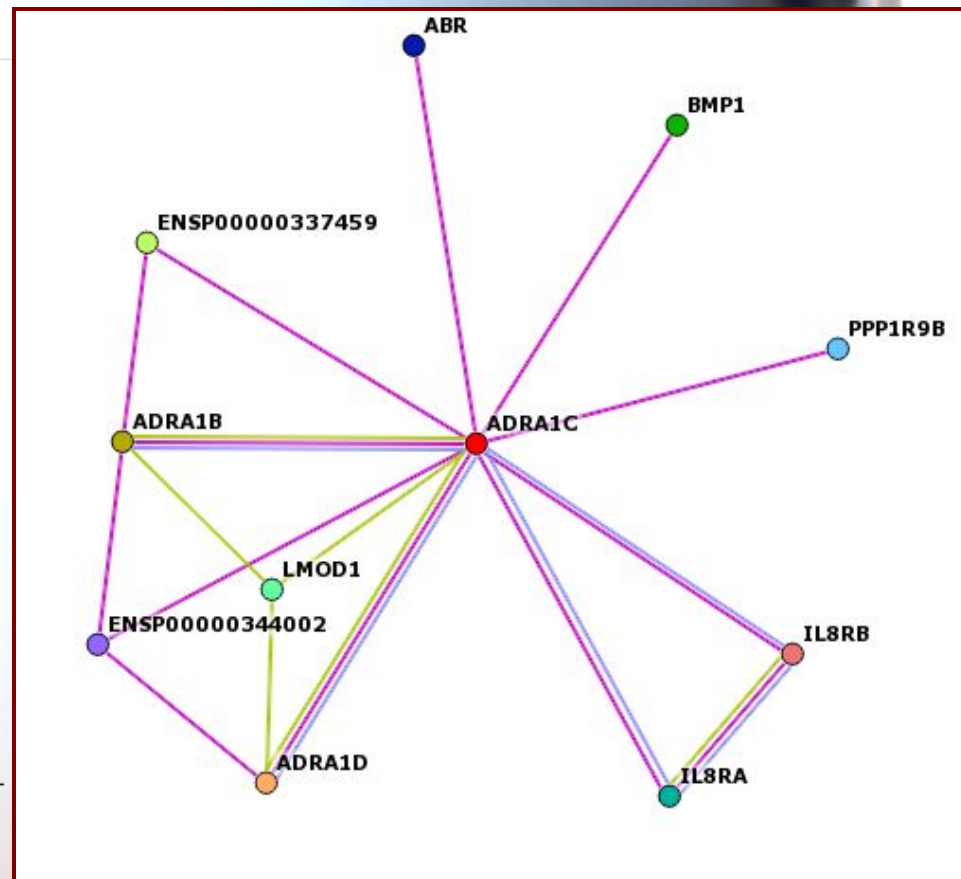
<http://string.embl.de/>

● ADRA1C      Alpha-1A adrenergic receptor

## Predicted Functional Partners:

- ADRA1D      Alpha-1D adrenergic receptor (Alpha 1D-adrenoceptor)
- ADRA1B      Alpha-1B adrenergic receptor (Alpha 1B-adrenoceptor)
- ENSP00000337459      Nitric-oxide synthase, brain (EC 1.14.13.39) (NOS type I)
- BMP1      Bone morphogenetic protein 1 precursor (EC 3.4.24.19) (BMP-1)
- LMOD1      Leiomodoin-1 (Leiomodoin, muscle form) (64 kDa autoantigen D1)
- IL8RA      High affinity interleukin-8 receptor A (IL-8R A) (IL-8 receptor type 1)
- PPP1R9B      protein phosphatase 1, regulatory subunit 9B (813 aa)
- ABR      Active breakpoint cluster region-related protein (859 aa)
- ENSP00000344002      Gamma filamin variant (Fragment) (2623 aa)
- IL8RB      High affinity interleukin-8 receptor B (IL-8R B) (CXCR-2)

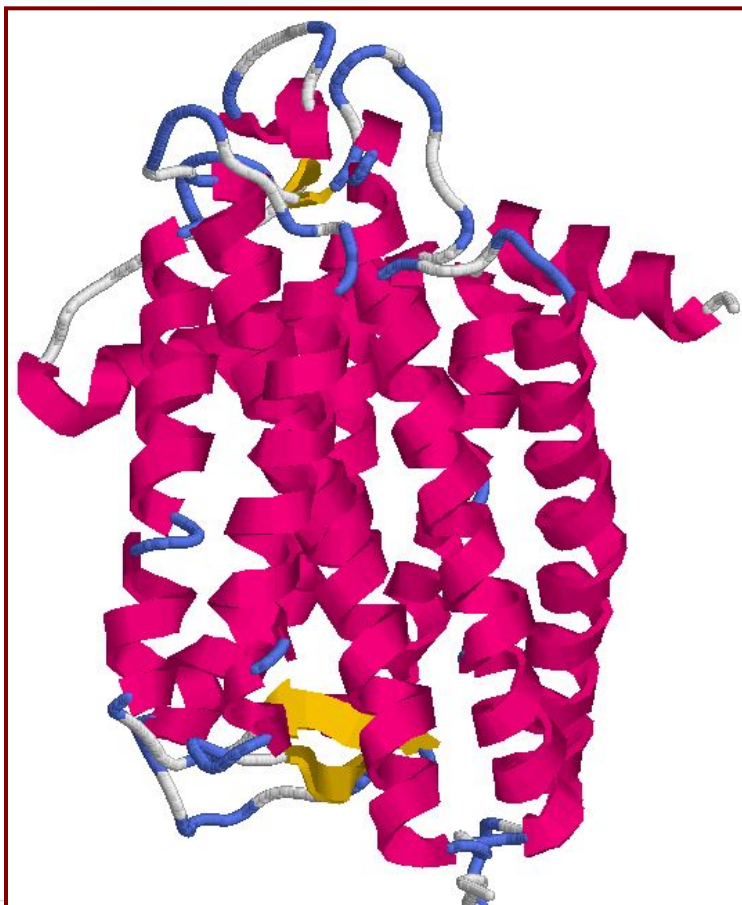
32



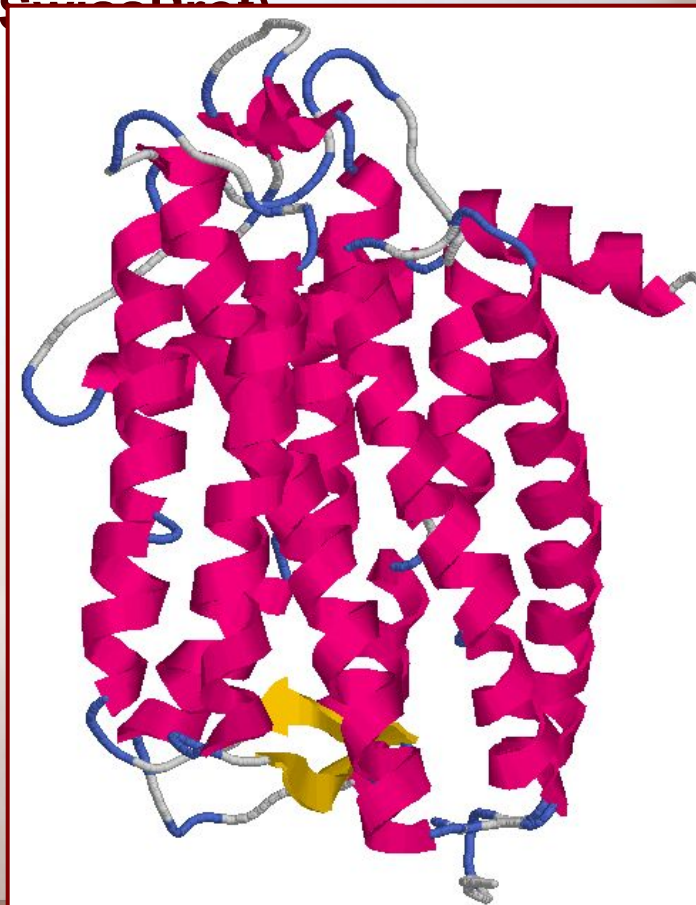


# Альфа-1А- адренорецептор

Теоретична модель,  
SwissModel



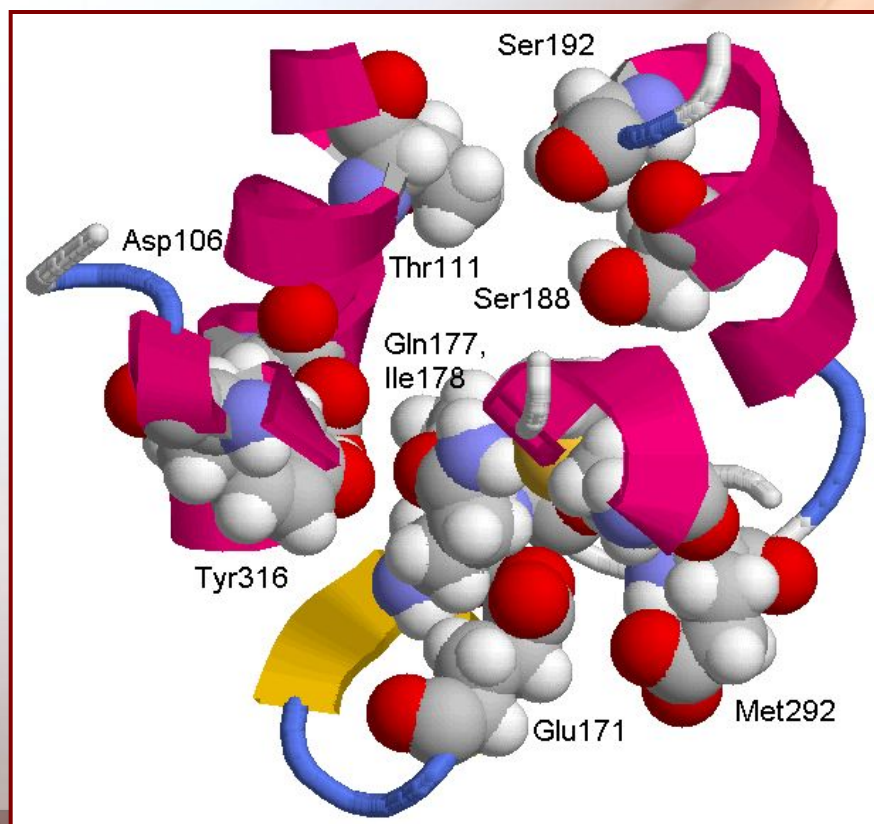
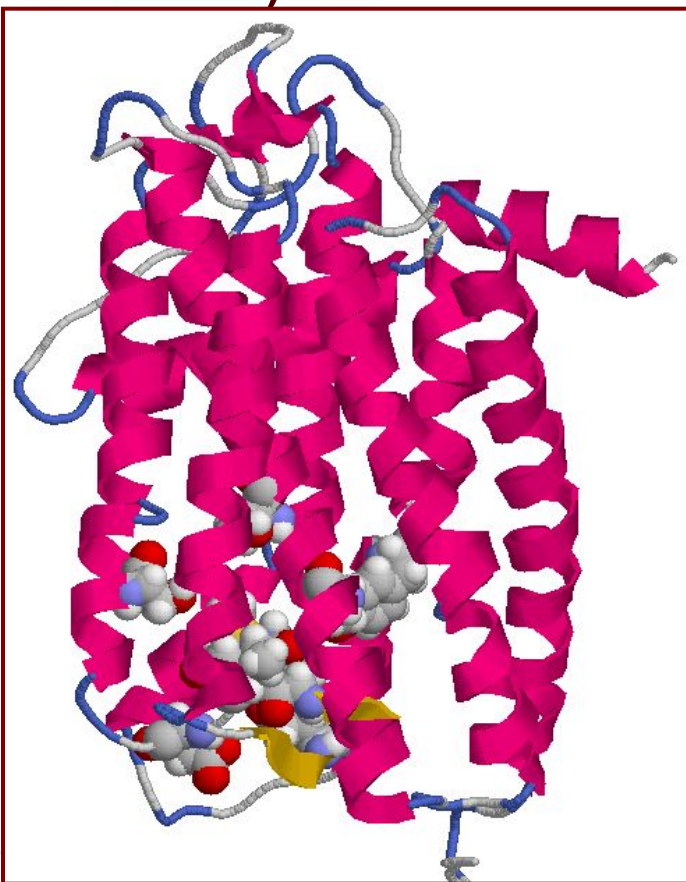
Теоретична модель,  
Swiss-Model; оптимізована  
послідовність після  
молекулярно-динамічного  
моделювання (програми  
SwissProt)



# Альфа-1А-адренорецептор

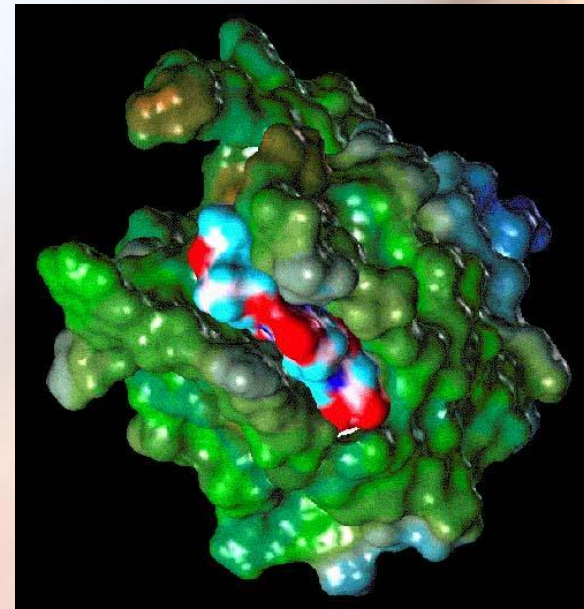
Теоретична модель,  
Swiss-Model; оптимізована  
послідовність після  
молекулярно-динамічного  
моделювання (програми  
SwissProt)

Центр зв'язування в  
альфа-1А-адренорецепторі



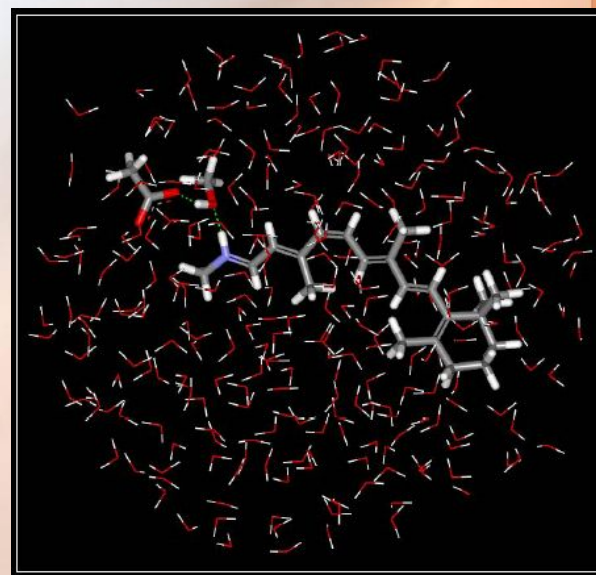
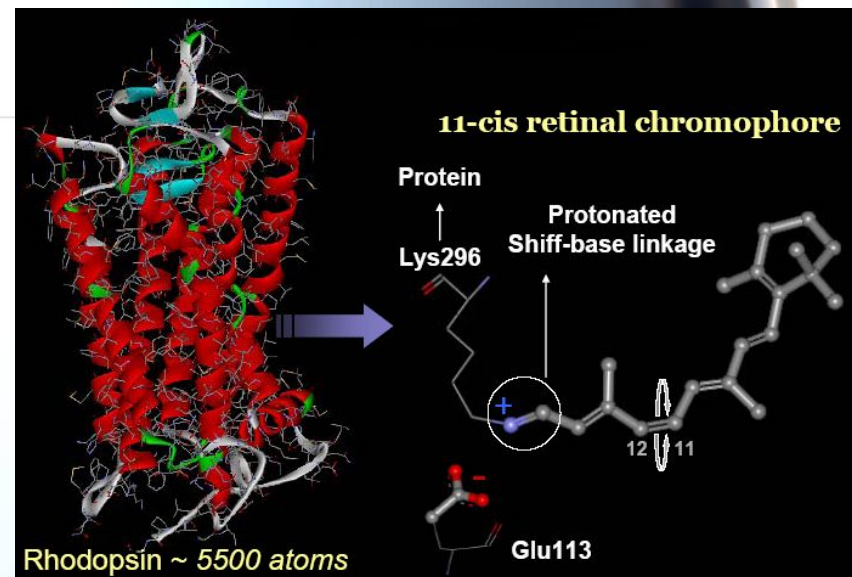
# Застосування молекулярного докінгу в сучасних дослідженнях білків-мішеней лікарських засобів

- Білки, пов'язані з процесом онкогенезу  
(P38 MAP Kinase, IM PDH, CDK-2  
Src kinase, HDM<sub>2</sub>, Chk<sub>1</sub>, JNK 3)
- Вірусні білки  
(Neuraminidase, HIV-1 Protease)
- Бактеріальні білки  
(Carboxypeptidase A, Thermolysin,  
Gyrase B)
- Фактори зсідання крові  
(Thrombin, Factor X<sub>a</sub>)



# Перспективи розвитку квантової фармакології:

1. Розрахунки квантово-фармакологічних параметрів біомолекул великих розмірів
2. Якомога точніше урахування оточення середовища досліджуваних молекул
3. Вдосконалення методів розрахунку 3D-дескрипторів
4. Підвищення ефективності QSAR-моделювання.



**ДЯКУЄМО ЗА УВАГУ!**

