

КУЗЬМІН

Віктор Євгенович –
доктор хімічних наук,
професор, завідувач відділу
молекулярної структури
і хемоінформатики
Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України,
theorchem@gmail.com

УДК 544.165

КОМП'ЮТЕР – ВАШ ВЕРТІЛІЙ У СВІТІ АТОМІВ*

Упродовж останніх десятиліть склалася така тенденція, що на тернистому шляху до Нобелівської премії хімію зазвичай супроводжує біологія. Однак минулого року до них приєдналася ще й комп'ютерна технологія. Нобелівську премію 2013 р. в галузі хімії було присуджено Мартіну Карплусу (Martin Karplus), Майклу Левітту (Michael Levitt) і Арі Варшелю (Arieh Warshel) за «розроблення мультимасштабних моделей складних хімічних систем».

Ключові слова: Нобелівська премія, молекулярна динаміка біомолекул, комп'ютерні моделі, квантова хімія, молекулярна механіка, QSAR.

Лауреати Нобелівської премії з хімії 2013 року

Мартін Карплус (Martin Karplus) народився 15 березня 1930 р. у Відні, в єврейській родині. Після аншлюсу в 1938 р. він з матір'ю і старшим братом втік від нацистів через Швейцарію до США (батька тоді вже було заарештовано). Його сім'я у кількох поколіннях була пов'язана з медициною: дід, Йоганн Пауль Карплус, був відомим нейрофізіологом, професором неврології та психіатрії Міського неврологічного центру Відня; другий дід, з боку матері, Самуїл Абрамович Гольдштейн, уродженець Одеси, був ревматологом і директором популярної віденської клініки та грязелікарні Fango Heilanstalt. По приїзді в США родина оселилася в передмісті Бостона, де мешкав брат батька, інженер, винахідник автотрансформатора (варіака) Едуард Карплус.

У 1950 р. Мартін Карплус закінчив Гарвардський університет, а у 1953 р. у Каліфорнійському технологічному інституті під керівництвом майбутнього нобелівського лауреата Лайнуса Полінга (Linus Pauling) здобув ступінь доктора філософії. У 1953–1955 рр. працював в Оксфордському університеті разом із відомим математиком і хіміком-теоретиком Чарльзом Кулсоном (Charles Coulson). Потім викладав у Іллінойському

* Назву статті запозичено з прес-релізу Нобелівського комітету.

та Колумбійському університетах, а в 1967 р. перейшов до Гарвардського університету, де й донині керує лабораторією хімії та хімічної біології. Водночас з 1995 р. М. Карплус обіймає професорську посаду в Страсбурзькому університеті.

Цікава деталь: у Страсбурзі М. Карплус працює в Інституті супрамолекулярної науки та інженерії (Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires), який французький уряд свого часу організував для іншого нобелівського лауреата з хімії (1987) Жан-Марі Лена (Jean-Marie Lehn) — одного із засновників напряму супрамолекулярної хімії. Ж.-М. Лен є іноземним членом Національної академії наук України і кілька разів відвідував нашу країну. Під час одного з візитів він спеціально поїхав до Одеси, щоб вшанувати пам'ять академіка Олексія Всеволодовича Богатського, який стояв біля витоків супрамолекулярної хімії як в Україні, так і в Радянському Союзі.

Майкл Левітт (Michael Levitt) народився 9 травня 1947 р. у Преторії (Південна Африка), у єврейській родині, що походила з Литви. У 1964 р. переїхав до Великої Британії, де в 1967 р. здобув ступінь бакалавра з фізики в лондонському Кінгс-коледжі. У 1967—1968 рр. стажувався в лабораторії Ш. Ліфсона (Shneior Lifson) Інституту Вейцмана (Ізраїль), де під керівництвом Арі Варшеля (Arieh Warshel) вивчав поведінку біологічних молекул з використанням комп'ютерного моделювання. У 1971 р. у коледжі Гонвілл-енд-Кіз здобув ступінь доктора філософії в галузі обчислювальної біології і продовжив постдокторські дослідження в Інституті Вейцмана. У жовтні 1974 р. його було прийнято науковим співробітником у Лабораторію молекулярної біології в Кембриджі, де він працював до 1979 р. Потім М. Левітт повернувся до Інституту Вейцмана, спочатку був доцентом, а з 1984 р. — професором хімічної фізики; у 1980—1983 рр. очолював відділення хімічної фізики цього Інституту. З 1987 р. — професор відділення структурної біології медичної школи Стенфордського університету (в 1993—2004 рр. — завідувач цього відділення).



Мартін Карплус на урочистому засіданні з нагоди присудження йому Нобелівської премії. Страсбурзький університет. Листопад 2013 р. Фото В.Є. Кузьміна



Жан-Марі Лен (зліва) і В.Є. Кузьмін біля портрета академіка О.В. Богатського під час візиту нобелівського лауреата до Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України. 2009 р.



Майкл Левітт дає одне з перших інтерв'ю після оголошення лауреатів Нобелівської премії з хімії. Жовтень 2013 р.



Арі Варшель із Нобелівською медаллю.
12 грудня 2013 р.



Нобелівській лауреат з хімії 1951 р.
Гленн Сіборг

Арі Варшель (Arieh Warshel) народився 20 листопада 1940 р. в кібці Шде-Нахум у підмандатній Палестині. Після служби в армії оборони Ізраїлю вступив до університету Техніон у Хайфі, який закінчив у 1966 р., отримавши диплом бакалавра з хімії. З 1967 по 1969 р. працював у Інституті Вейцмана, де під керів-

ництвом Ш. Ліфсона (Shneior Lifson) здобув ступінь доктора філософії з хімічної фізики. Постдокторське стажування (1970—1972) проходив у Гарвардському університеті в лабораторії Мартіна Карплуса, після чого повернувся в Інститут Вейцмана. У 1974—1976 рр. працював у лабораторії молекулярної біології в Кембріджі. У 1976 р. перейшов до Університету Південної Каліфорнії на хімічний факультет, з 1984 р. — професор.

Моделювання в хімії

Зазвичай коли мова заходить про використання моделей у хімії, то насамперед згадують кулестрижневі моделі молекул або моделі установок хімічних виробництв. Тоді як процес моделювання є одним із основних методів пізнання в хімії, основою структурного підходу до вивчення речовин [1]. Моделювання властивостей і реакційної здатності хімічних сполук — складова частина загальної стратегії досліджень, і його роль дедалі більше зростає. Основні причини визначаються успіхами розвитку теоретичних уявлень про будову і функціонування молекул та фантастичними досягненнями інформаційних і комп'ютерних технологій.

Моделювання (лат. *modus* — міра, образ, спосіб) здавна застосовували у науковому пізнанні. Наприклад, виникнення уявлень Демокріта і Епікура про атоми, їхню форму і способи з'єднання, про атомні вихори і зливи, пояснення фізичних властивостей різних речовин за допомогою уявлення про круглі, гладкі або гачкуваті частинки, зчеплені між собою. Ці уявлення є прообразами сучасних моделей, що відображують ядерно-електронну будову атома. У науці Нового часу спочатку застосовували різні механічні моделі. Поступово метод моделювання став набувати дедалі більшого поширення, проникаючи в усі галузі наукового знання. XX століття надало методу моделювання нового імпульсу, що пов'язано з розквітом кібернетики [2].

На думку більшості видатних хіміків, зокрема лауреата Нобелівської премії з хімії 1951 р.

Гленна Сіборга (Glenn Theodore Seaborg), теоретичне моделювання є основним методом пізнання в хімії, оскільки сутність хімічних явищ прихована від безпосереднього спостереження дослідника, тому пізнання здійснюються через побудову моделі невидимого об'єкта за непрямыми даними.

Роль молекулярного моделювання як для фундаментальних, так і для прикладних досліджень у галузі молекулярної біології та біохімії неухильно зростає. Це пов'язано і з удосконаленням математичного апарату, і зі зростанням продуктивності обчислювальної техніки, і з накопиченням величезної кількості фактичного матеріалу, що потребує аналізу.

Використовуючи наявні дані про властивості макромолекул, за допомогою комп'ютерів можна моделювати їхню структуру. Це дає чітке уявлення про геометрію не лише всієї молекули, а й її активних центрів, що взаємодіють з лігандами. Досліджуються особливості топографії поверхні субстрату, характер його структурних елементів і можливі види міжатомної взаємодії з ендogenous речовинами або ксенобіотиками. З іншого боку, комп'ютерне моделювання молекул, використання графічних систем і відповідних статистичних методів дає змогу скласти досить повне уявлення про тривимірну структуру фармакологічних речовин і розподіли їхніх електронних полів. Така сумарна інформація про фізіологічно активні речовини і субстрат має сприяти ефективному конструюванню потенційних лігандів з високими комплементарністю та афінитетом. Раніше про такі можливості можна було лише мріяти, а нині вони вже стають реальністю.

Важлива пізнавальна функція моделювання полягає в тому, щоб слугувати імпульсом, джерелом нових теорій [3]. Нерідко буває так, що теорія спочатку виникає у вигляді моделі, що дає наближене, спрощене пояснення певного явища, виступає як первинна робоча гіпотеза, яка згодом може перерости в «передтеорію» — попередницю розвиненого вчення. При цьому в процесі моделювання виникають нові ідеї і форми експерименту, відкриваються раніше невідомі факти. Таке «переплетення» теоре-

тичного й експериментального моделювання особливо характерне для розвитку фізичних теорій (наприклад, молекулярно-кінетичної або теорії ядерних сил). Моделювання — це не лише один із засобів відображення явищ і процесів реального світу, а й об'єктивний практичний критерій перевірки істинності наших знань, яка здійснюється безпосередньо або за допомогою встановлення їхніх зв'язків з іншою теорією як моделлю, адекватність якої вважають практично обґрунтованою. В органічному поєднанні з іншими методами пізнання моделювання виступає як процес поглиблення пізнання, його руху від відносно бідних на інформацію моделей до моделей змістовніших, які повніше розкривають сутність досліджуваних явищ реальності.

Передісторія

Основні досягнення нинішніх нобелівських лауреатів ґрунтуються на двох «китах» — це квантова хімія і молекулярна механіка. За розроблення квантово-хімічних методів Вальгера Кона (Walter Kohn) і Джона Попла (John Anthony Pople) було удостоєно Нобелівської премії з хімії в 1998 р. Квантову механіку, на яку спирається квантова хімія, розробили за 75 років до того, і вона принесла п'ять Нобелівських нагород у період з 1918 по 1933 р. Лауреатами були: Макс Планк (1918), Нільс Бор (1922), Луї де Бройль (1929), Вернер Гейзенберг (1932) і Ервін Шредінгер разом із Полем Діраком (1933).

Молекулярна механіка має не менш славу передісторію. Насамперед було розроблено концепцію потенціалів міжмолекулярної взаємодії. Це відбулося ще в докомп'ютерну еру, в 1946 р. [4, 5], і за основу було взято потенціал Кулона (електростатичний потенціал) та потенціал Ван дер Ваальса (Нобелівська премія з фізики в 1910 р.). Поява комп'ютерів надала нового поштовху роботам у цій галузі. Норман Еллінджер (Norman Allinger) створив програму для оптимізації структури молекул з використанням потенціалів міжмолекулярної взаємодії. З того часу цей підхід почали називати

молекулярною механікою [6] і застосовувати для вивчення систем органічних молекул.

Паралельним шляхом пішли Джордж Немет (George Nemethy) і Гарольд Шерага (Harold A. Scheraga) [7]. Вони розробили спрощену версію потенціалів взаємодії і застосували їх для оптимізації структури білків.

Перевагою методів, що використовують класичні потенціали, є відносна легкість розрахунку енергії та можливість вивчення великих систем. Однак такі методи не можна застосовувати для вивчення хімічних реакцій, у яких відбувається утворення нових молекул. Квантово-хімічні методи, навпаки, добре пристосовані для моделювання хімічних реакцій, тобто процесів руйнування одних молекул і утворення інших, але ці методи є дуже ресурсомісткими і придатні для вивчення лише відносно невеликих систем.

Ще одне ключове питання, яке потребувало вирішення, — це опис і аналіз конформацій біомакромолекул. Тут знову є два шляхи: перший, використаний Норманом Еллінджером у його молекулярно-механічних методах, ґрунтувався на мінімізації енергії системи й визначенні однієї глобальної конформації; другий, запропонований Джорджем Неметом і Гарольдом Шерагою, полягав у використанні методів статистичної механіки, таких як молекулярна динаміка чи метод Монте-Карло [8], для формування множини конформацій з відповідними статистичними вагами.

Заслуги лауреатів

Усіх трьох цьогогорічних нобелівських лауреатів об'єднує інтерес до обчислювальної та структурної біохімії, тобто до визначення структури молекул складних хімічних речовин. Моделювання не тільки допомагає уявити собі будову речовини, моделюється також і перебіг хімічних реакцій. У сучасній біології поряд із термінами *in vivo* та *in vitro* вже часто користуються виразом *in silico*, який власне й позначає комп'ютерне моделювання.

Хімічні реакції відбуваються блискавично. За частки мілісекунди електрони «перестри-

бують» від одного атомного ядра до іншого, що практично неможливо спостерігати в експерименті. Лауреати Нобелівської премії з хімії 2013 р. розробили методи, які дають змогу вивчити ці, приховані від ока дослідника, процеси.

Молекули білків можуть складатися з кількох тисяч амінокислот, а також включати й інші компоненти. Завдяки водневим зв'язкам ланцюжки амінокислот утворюють спіралі або кулі — вторинну структуру білка. Спіралі згортаються в «клубки», формуючи третинну структуру. При цьому слід розуміти, що такі «клубки» утворюються не випадково, а мають характерну для кожного білка форму. Об'єднання кількох «клубків» — це четвертинна структура білка, наприклад, молекула гемоглобіну людини складається з чотирьох таких «клубків». Сучасні комп'ютерні програми на основі послідовності амінокислот (первинної структури) можуть передбачити, якими будуть вторинна і третинна структури білкової молекули. Повністю завдання передбачення третинної структури білка за заданою послідовністю амінокислот ще не вирішено, надто великих обчислювальних потужностей воно потребує. Однак уже змодельовано структури багатьох білкових молекул. У розробленні таких програм брав активну участь один із нинішніх лауреатів — Майкл Левіт.

Однак уявити структуру молекули — не єдина мета вченого. Важливо зрозуміти, як відбуватиметься хімічна реакція. Здійснюючи реакцію в пробірці, можна оцінити лише початкову та кінцеву стадії процесу. До того ж дослідник, якому потрібно, скажімо, підібрати ліки, що інгібують певну хімічну реакцію в організмі, має перебрати тисячі речовин, щоб знайти ті, які забезпечать необхідний ефект. Це тривалий, дорогий, трудомісткий процес. Звичайно, такому досліднику хочеться, щоб більшу частину роботи за нього виконав комп'ютер: змодельовав перебіг усіх цих реакцій, відібрав з тисяч претендентів молекули з відповідними властивостями. Саме це завдання почали вирішувати в 1970-ті роки сьогоднішні нобелівські лауреати.

І тут починаються труднощі. Можна побудувати модель перебігу реакції, виходячи з класичної ньютонівської фізики, але точність такого моделювання виявляється недостатньою. Атоми й електрони все ж таки не пружні кульки, наділені електричним зарядом. У хімічних реакціях не можна не враховувати квантові ефекти, однак, переходячи до моделювання з урахуванням квантової фізики, ми швидко розуміємо, що комп'ютер не може впоратися з цим завданням — надто великі обсяги розрахунків, і обчислювальних потужностей не вистачає. Виявляється, в такий спосіб можна змодельовати лише дуже прості реакції.

Революційність роботи нобелівських лауреатів полягає в тому, що їм вдалося поєднати ньютонівську класичну механіку, яка описує макрооб'єкти, з квантовою фізикою. Раніше хіміки, вивчаючи реакції, мали обирати, методами якої з цих двох наук вони оперуватимуть. Перевага класичної фізики полягає в простоті розрахунків, також з її допомогою можна описувати великі молекули — макромолекули, але вона не придатна для моделювання хімічних реакцій — тут уже потрібно брати на озброєння квантову фізику. Проте квантово-хімічні розрахунки вкрай складні і вимагають дуже потужних комп'ютерів, через що їх виконують лише для невеликих молекул. Мартін Карплус, Майкл Левітт і Арі Варшель розробили обчислювальні методи, в яких використали

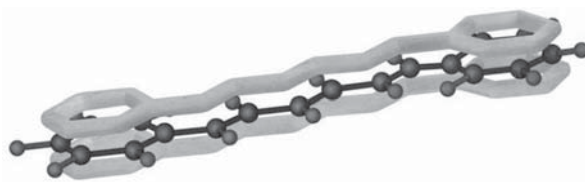


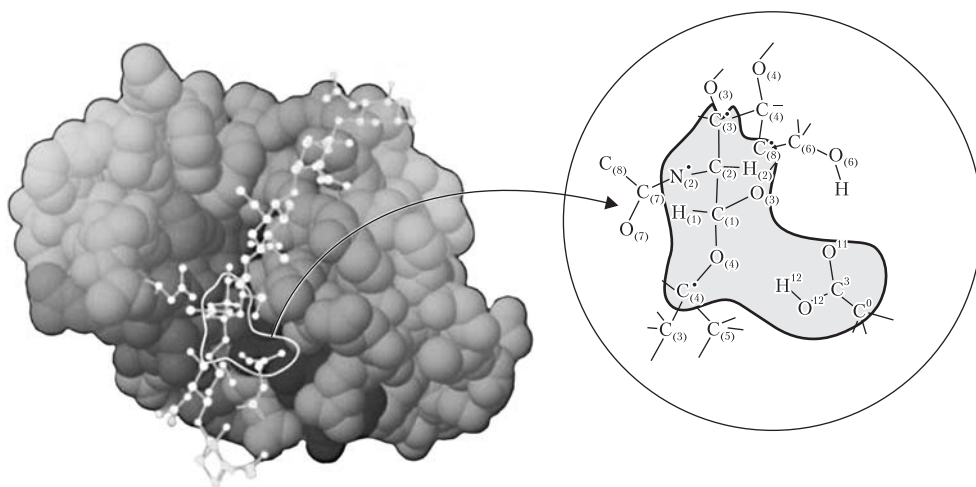
Рис. 1. Розрахована структура молекули 1,6-дифеніл-1,3,5-гексатрієну

і класичну, і квантову фізику. Тепер, моделюючи, наприклад, взаємодію в організмі молекули лікарської речовини з білком-мішенню, комп'ютер виконує квантово-хімічні розрахунки тільки для тих атомів у молекулі білка, які безпосередньо взаємодіють з молекулою ліків. Іншу частину великої білкової молекули описують методами молекулярної механіки (класичної фізики).

Арі Варшель і Мартін Карплус почали працювати над комп'ютерним моделюванням хімічних реакцій у 70-ті роки минулого століття. Перша створена ними програма визначала структуру лише порівняно простих плоских молекул [9] (рис. 1). Проте вже в цій програмі вони поєднали класичну і квантову фізику: для атомних ядер і σ -електронних орбіталей використовували ньютонівську фізику, а для π -електронних орбіталей — квантову.

У 1976 р. А. Варшель і М. Левітт показали, що можна навчити програму за формальними ознаками розділяти електрони, включені у

Рис. 2. Схема розщеплення лізоцимом глікозидного ланцюга; праворуч показано фрагмент, розрахований методами квантової хімії, решту системи змодельовано методами молекулярної механіки



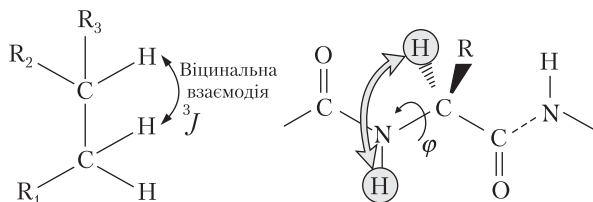


Рис. 3. Рівняння Карплуса $^3J = 4 - 0,5 \cos(\varphi) + 9,5 \cos(2\varphi)$

класичну модель, і електрони, описані за допомогою квантової хімічної моделі. Вони побудували модель, яка описує, як фермент лізоцим розщеплює глікозиди [10] (рис. 2).

Усі три нинішні лауреати зробили значний внесок у розвиток методів моделювання структури, динаміки і функцій біомолекул, у тому числі методів молекулярної динаміки, квантової хімії та комбінації методів квантової механіки з класичними розрахунковими підходами. Ці методи дають змогу моделювати, зокрема, перебіг ферментативних реакцій за участю білка-ферменту, механізм згортання невеликих біополімерів, поведінку біомолекул у розчині тощо. Завдяки роботам М. Карплуса, М. Левітта і А. Варшеля методи розрахунку складних молекул стали фактично інструментарієм, який дозволяє зрозуміти, як функціонує біомакромолекула — велике хімічне утворення або навіть комплекс кількох біомакромолекул.

Нобелівські лауреати з хімії 2013 р. значною мірою є теоретиками, більше навіть біофізиками, оскільки ці обчислювальні методи перебувають на стику хімії, математики і біофізики. Так, Мартін Карплус у своїх роботах, починаючи з 70-х і впродовж 80-х років, розробляв різні підходи до молекулярно-динамічних розрахунків. Він є співавтором широко відомої програми для молекулярного моделювання CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) [11]. Однак хочеться відзначити і його перші роботи, в яких він зробив цінний внесок у розвиток методології ЯМР-спектроскопії для розрахунку структури молекул. Знамените рівняння Карплуса [12] (рис. 3) пов'язує так звані віцинальні константи спінової

спінової взаємодії J — параметри, які ми можемо отримати експериментально з ЯМР-спектра, з двогранними кутами φ , тобто геометричними параметрами, що характеризують взаємне розташування атомів у молекулі. І це важлива цеглинка для визначення структур молекул, зокрема таких великих, як білки або нуклеїнові кислоти.

Підсумовуючи, можна зазначити, що плодами праць нинішніх нобелівських лауреатів стали багатовимірні моделі для вивчення комплексних хімічних систем. Їхні дослідження заклали підґрунтя для розроблення найпотужніших сучасних комп'ютерних програм, які допомагають людству зрозуміти складні хімічні процеси.

Що залишилося за рамками рішення Нобелівського комітету

На жаль, величезний пласт проблем моделювання складних хімічних систем залишився поза увагою Нобелівського комітету. Йдеться про моделі «структура — властивості», основані на методах хемоінформатики. Можливо, це пов'язано з тим, що засновник зазначеного наукового напрямку Корвін Хенч (Corwin Hansch) (1918—2011) лише два роки не дожив до нинішнього свята наукової думки. Інакше він би гідно доповнив трію цьогорічних лауреатів.

Ще в 1962 р. в журналі Nature було опубліковано статтю Корвіна Хенча, присвячену методології пошуку кількісних залежностей біологічної активності речовин від їх хімічної структури, яка згодом дістала назву QSAR. Ця робота К. Хенча поклала початок широкому використанню математичних методів у раціональному створенні лікарських препаратів [13]. На сьогодні QSAR/QSPR (Quantitative Structure Activity/Property Relationship) моделі є досить ефективним універсальним інструментом для розроблення нових речовин і матеріалів з комплексом корисних властивостей [14].

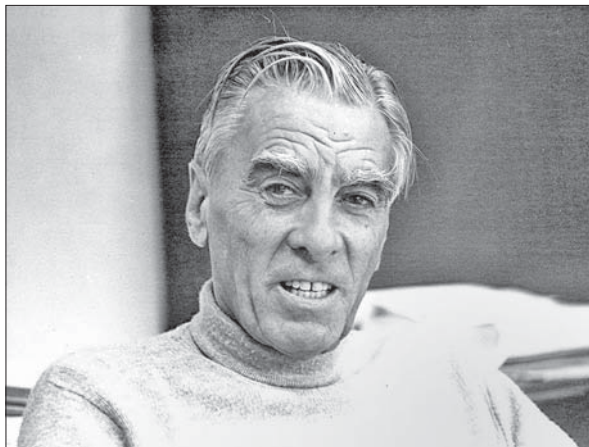
Спочатку QSAR був спробою виразити відносну величину біологічної властивості в термінах набору фізичних параметрів, що харак-

теризують гідрофобні, електронні та стеричні властивості. Сьогодні QSAR розглядають значно ширше — як закономірність, отриману за допомогою комп'ютера, що кількісно описує будь-яку властивість (у тому числі й біологічну активність) у термінах дескрипторів хімічної структури. Молекулярні дескриптори — числові величини, що характеризують ті чи інші особливості молекулярної структури, які визначають досліджувану властивість хімічних сполук. Методологія QSAR розвивається бурхливо і дуже плідно. Як приклад можна навести ліки, створені з використанням QSAR-моделей: Дорзоламід (Dorzolamide) для лікування глаукоми; Саквінавір (Saquinavir), Індінавір (Indinavir), Ритонавір (Ritonavir), Нелфінавір (Nelfinavir) для ВІЛ-терапії; протизапальні засоби на основі інгібіторів COX-2 (циклооксигенази) та багато інших.

У цій галузі науки працюють сотні талановитих учених у різних країнах світу і, без сумніву, цей науковий напрям ще дасть своїх нобелівських лауреатів.

Розробки українських учених у галузі хімічного моделювання

В Україні над проблемами моделювання працює ціла низка академічних установ і вищих навчальних закладів. Це насамперед Кібернетичний центр НАН України, який охоплює такі наукові підрозділи, як відділи математичного моделювання та аналізу складних систем, чисельних методів та комп'ютерного моделювання, методів системного моделювання, математичних систем моделювання проблем екології та енергетики, методів індуктивного моделювання та керування. Слід відзначити також Інститут проблем моделювання в енергетиці ім. Г.Є. Пухова НАН України. Тут кожні два роки проводять наукові конференції, присвячені проблемам моделювання, на яких, зокрема, розглядають питання математичного та імітаційного моделювання для вирішення завдань енергетики, економічних процесів, впливу енергетики на екологію регіонів.



Корвін Хенч (Corwin Hansch) (1918–2011)



Академік Олексій Всеволодович Богатський (1929–1983)

На жаль, спеціалізованих наукових центрів моделювання хімічних систем в Україні немає. Проте в різних інститутах Відділення хімії НАН України, на хімічних факультетах університетів працює значна кількість фахівців, що використовують згадані методи квантової хімії, молекулярної механіки, хемоінформатики та молекулярної динаміки як у фундаментальних, так і в прикладних дослідженнях. Раз на два роки в різних містах України — Харкові, Києві, Одесі, Львові — дослідники збираються разом на міжнародному симпозиумі «Методи

та програми комп'ютерної хімії» [15], щоб поділитися з колегами отриманими результатами, обговорити різні проблеми моделювання складних хімічних систем.

Щодо розроблення та реалізації моделей QSAR/QSPR найбільш послідовні й систематичні дослідження в цій галузі проводять у Фізико-хімічному інституті (ФХІ) ім. О.В. Богатського НАН України (відділ молекулярної структури і хемоінформатики). Важливо нагадати, що засновник Інституту академік О.В. Богатський у 1973 р. фактично першим в Україні опублікував роботу, присвячену QSAR-аналізу психотропної активності похідних 1,4-бенздіазепінів [6].

Сьогодні його учні активно розвивають QSAR/QSPR-методологію в новому напрямі наукової проблематики – цілеспрямованому пошуку та молекулярному дизайні нових біологічно активних речовин на основі структурно-функціонального аналізу сполук, що враховує їхню топологію і геометрію, а також розподіл властивостей атомів у молекулі [17]. Значним науковим доробком співробітників ФХІ є дослідження впливу структури кількох тисяч сполук на різні їх властивості, зокрема понад сорок видів біологічної активності. Для вирішення цих завдань було створено ієрархічну QSAR-технологію (HIT QSAR), спрямовану на оптимізацію процесу розроблення нових ефективних біологічно активних речовин. Завдяки ієрархічній стратегії на кожній стадії використання цієї технології відповідне QSAR-завдання вирішують не «з нуля», а використовуючи інформацію, отриману на попередніх

стадіях дослідження. У розробленій технології застосовано оригінальне симплексне представлення молекулярної структури. Це дає можливість визначити для набору досліджуваних молекул загальні фрагменти, які сприяють або перешкоджають прояву конкретної біологічної активності.

Унікальна і принципова особливість запропонованої технології полягає в багатоплановості ієрархічної стратегії, яка стосується: моделей опису молекулярної структури сполук, моделей опису атомів у молекулярних симплексах, структурних параметрів, шкал оцінки активності, математичних методів, які використовують для встановлення зв'язку структура – активність, кінцевої мети вирішення QSAR-завдання (прогноз → інтерпретація → оптимізація структури → молекулярний дизайн). Результатом застосування ієрархічної технології є набір різних QSAR-моделей, які, доповнюючи одна одну, вирішують завдання віртуального скринінгу, оцінки впливу структурних факторів на активність, модифікації вже відомих молекулярних структур та конструювання нових для забезпечення високої ефективності відповідних сполук.

Запропонована ієрархічна QSAR-технологія є ефективнішою за QSAR-моделі, що використовували дотепер, оскільки на кожній стадії її реалізації стає зрозуміло, які особливості молекулярної структури важливі для прояву активності, що вивчається, а які ні. Такий підхід однозначно вказує, до якої межі доцільно ускладнювати QSAR-моделі, щоб не витрачати зайвих ресурсів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Моделирование в химии / под ред. Б.М. Кедрова. — М.: Наука, 1975.
2. *Сичивица О.М.* Методы и формы научного познания. — М.: Высш. шк., 1993.
3. *Штофф В.А.* Моделирование и философия. — М.: Наука, 1966.
4. *Westheimer F.H., Mayer J.E.* The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl // J. Chem. Phys. — 1946. — V. 14. — P. 733.
5. *Hill T.L.* On Steric Effects // J. Chem. Phys. — 1946. — V. 14. — P. 465.
6. *Allinger N.L., Miller M.A., Chow L.W. et al.* The calculated electronic spectra and structures of some cyclic conjugated hydrocarbons // J. Amer. Chem. Soc. — 1965. — V. 87. — P. 3430.
7. *Nemethy G., Scheraga H.* Theoretical determination of sterically allowed conformations of a polypeptide chain by a computer method // Biopolymers. — 1965. — V. 4. — P. 155.

8. *Frenkel D., Smit B.* Understanding Molecular Simulations. — San Diego: Academic Press, 1996.
9. *Warshel A., Karplus M.* Calculation of ground and excited state potential surfaces of conjugated molecules. I. Formulation and parametrization // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1972. — V. 94. — P. 5612.
10. *Warshel A., Levitt M.* Theoretical studies of enzymic reactions: dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme // *J. Mol. Biol.* — 1976. — V. 103. — P. 227.
11. *Brooks B.R., Brucoleri R.E., Olafson B.D. et al.* CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations // *J. Comp. Chem.* — 1983. — V. 4. — P. 187.
12. *Karplus M.* Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance // *J. Am. Chem. Soc.* — 1963. — V. 85. — P. 2870.
13. *Hansch C., Maloney P., Fujita T., Muir R.* Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients // *Nature.* — 1962. — V. 194. — P. 178–180.
14. *Cherkasov A., Muratov E., Fourches D. et al.* QSAR Modeling: Where have you been? Where are you going to? // *J. Med. Chem.* — 2013. — DOI: 10.1021/jm4004285.
15. <http://macc.org.ua/МАСС-5/>.
16. *Богатский А.В., Вихляев Ю.И., Андронатю С.А. и др.* 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XII. Влияние эффектов электронных смещений на свойства производных 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов // *Химия гетероцикл. соединений.* — 1973. — № 11. — С. 1558.
17. *Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N. et al.* Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology // *Recent Advances in QSAR Studies.* — London: Springer, 2010. — P. 127–176.

Стаття надійшла 30.12.2013

В.Е. Кузьмин

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина

КОМПЬЮТЕР — ВАШ ВЕРГИЛИЙ В МИРЕ АТОМОВ

На протяжении последних десятилетий сложилась такая тенденция, что на тернистом пути к Нобелевской премии химию обычно сопровождает биология. Однако в прошлом году к ним присоединилась еще и компьютерная технология. Нобелевская премия 2013 г. в области химии была присуждена Мартину Карплусу (Martin Karplus), Майклу Левитту (Michael Levitt) и Ари Варшелю (Arieh Warshel) за «разработку мультимасштабных моделей сложных химических систем».

Ключевые слова: Нобелевская премия, молекулярная динамика биомолекул, компьютерные модели, квантовая химия, молекулярная механика, QSAR.

V.E. Kuz'min

Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine
86 Lustdorfskaya Doroga, Odessa, 65080, Ukraine

THE COMPUTER — YOUR VIRGIL IN THE WORLD OF ATOMS

Over the past decades, there is a tendency that on the thorny path to the Nobel Prize chemistry usually accompanies biology. But last year, they were joined computer technology. Nobel Prize in Chemistry 2013 was awarded to Martin Karplus, Michael Levitt, and Arieh Warshel for “the development of multiscale models for complex chemical systems”.

Keywords: Nobel Prize, molecular dynamics of biomolecules, computer models, quantum chemistry, molecular mechanics, QSAR.