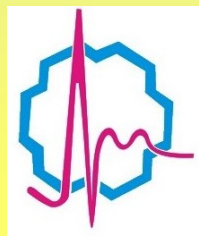


АНАЛІЗ НЕБЕЗПЕЧНОЇ ДІЇ ХІМІЧНИХ ЗАБРУДНЮВАЧІВ, ЗОКРЕМА ВІЙСЬКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ, МЕТОДАМИ ТЕОРЕТИЧНОЇ ХІМІЇ ТА ХЕМОІНФОРМАТИКИ

(02 – Хімічні науки)

Робота на здобуття Національної премії України імені Бориса Патона





АВТОРИ:

2

- **КУЗЬМІН ВІКТОР ЄВГЕНОВИЧ** - академік НАН України, доктор хімічних наук, професор, директор Фізико-хімічного інституту імені О.В. Богатського НАН України
- **ГОРЬ ЛЕОНІД ГРИГОРОВИЧ** - доктор хімічних наук, професор, завідувач відділу молекулярної та квантової біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України
- **ОКОВИТИЙ СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ** – член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, ректор Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
- **НИПОРКО ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ** – кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики навчально-наукового Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- **АРТЕМЕНКО АНАТОЛІЙ ГРИГОРОВИЧ** - кандидат хімічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник Фізико-хімічного інституту імені О.В.Богатського НАН України
- **МУРАТОВ ЄВГЕН НАІЛЕВИЧ** - кандидат хімічних наук, інженер I категорії Фізико-хімічного інституту імені О.В. Богатського НАН України
- **ОГНІЧЕНКО ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА** - кандидат хімічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник Фізико-хімічного інституту імені О.В.Богатського НАН України



IMBT



Мета роботи:

3

Розробка наукових засад прогнозування тих хімічних, біологічних і фізичних властивостей хімічних сполук, які зрештою, обумовлюють їх небезпеку щодо довкілля та здоров'я людини, з використанням хемо- та біоінформаційних технологій, сучасних методів теоретичної та квантової хімії.

Задля досягнення цієї мети необхідні створення та реалізація системи різноманітних комп'ютерних моделей для розуміння та прогнозування поведінки хімічних забруднювачів довкілля.



ОБ'ЄКТИ

ВЛАСТИВОСТІ

МЕТОДИ і МОДЕЛІ

РЕЗУЛЬТАТИ



Забруднювачі військового призначення (вибухівка, ракетне паливо, тощо) та продукти їхнього розпаду



Викиди різноманітних забруднювачів через техногенні аварії, які виникли внаслідок воєнних дій

Різнманітна токсичність

гостра токсичність, водна токсичність, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, цитотоксичність, ембріотоксичність, тощо

Властивості, що створюють умови розповсюдження забруднювачів, їх проникнення та розпаду

водна розчинність, ліпофільність, здатність до адсорбції, біо-, нейродоступність, реакційна здатність, тощо

Хемоінформатика

QSAR/QSPR моделі

Біоінформатика

Моделі взаємодії полютантів з біологічними мішенями

Квантова хімія

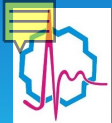
Моделювання механізмів і кінетики реакцій розпаду хімічних забруднювачів

Фундаментальні

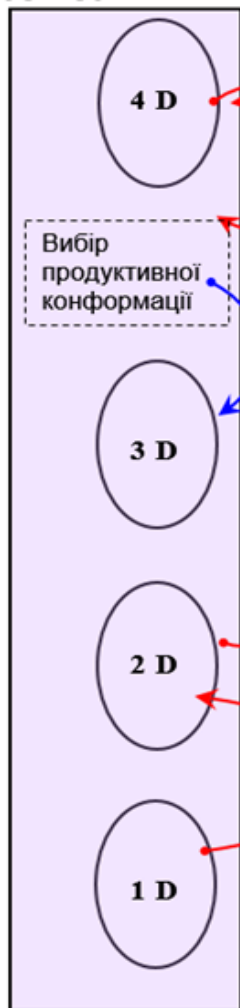
Закономірності впливу структури хімічних забруднювачів на їхні властивості щодо екологічної небезпеки

Прикладні

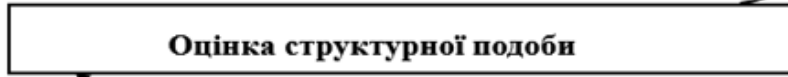
Комп'ютерні експертні системи задля прогнозування та позаекспериментального скринінгу основних властивостей речовин, що визначають їхню екологічну небезпеку



Моделі молекулярної структури



Статистичні моделі

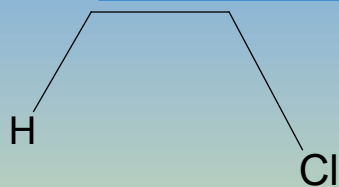
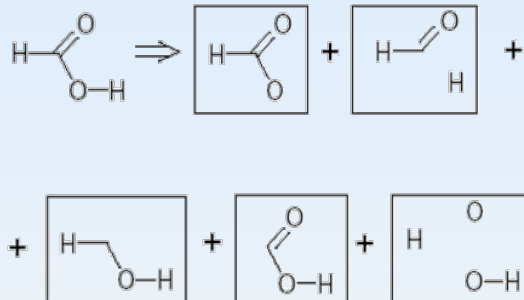


Кінцеві цілі



- ⇒ Нові препарати та сполуки
- ⇒ Гіпотези щодо механізму дії
- ⇒ Моделі функціональної мішені
- ⇒ Віртуальний скринінг

Симплексне представлення молекулярної структури (SiRMS)



Поатомний опис

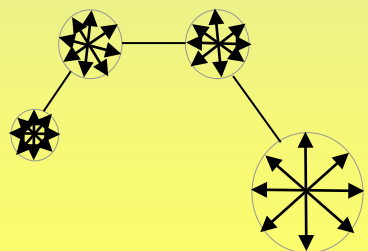
- індивідуальність атомів (мітки)

Фізико-хімічний опис

- атомні заряди
- вандерваальсовий об'єм
- ліпофільність
- поляризуємість
- донори/акцептори Н- зв'язку
-

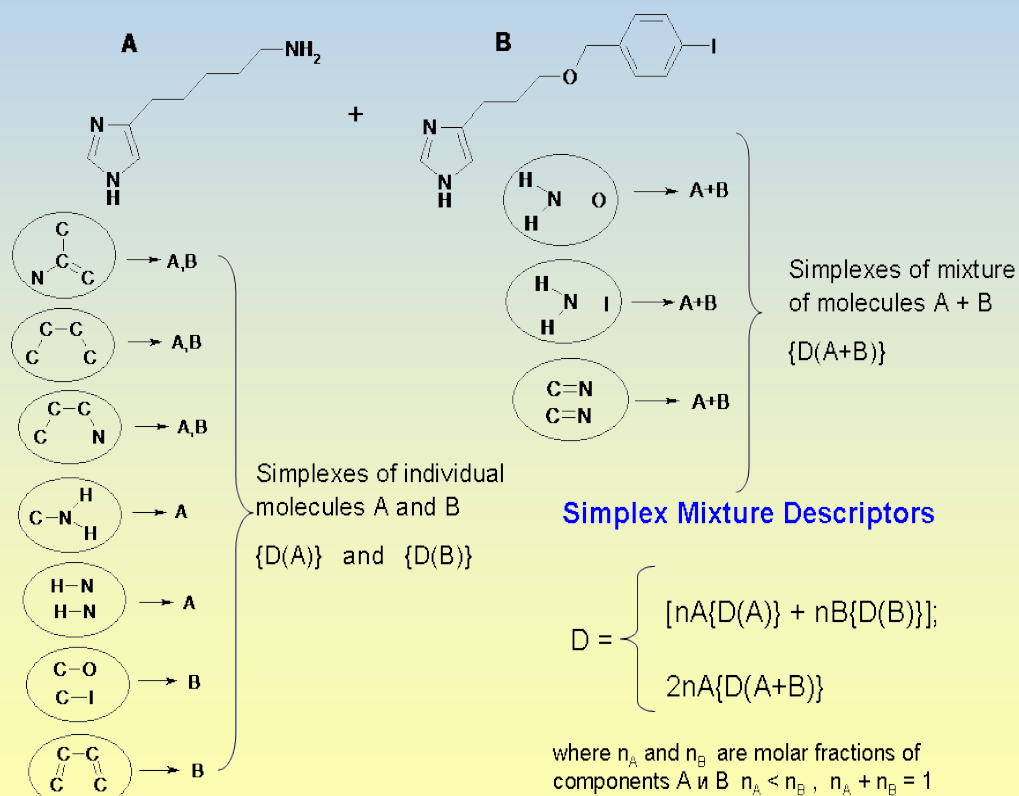
Польовий опис

- електростатика
- «стерика»
- інформація
-

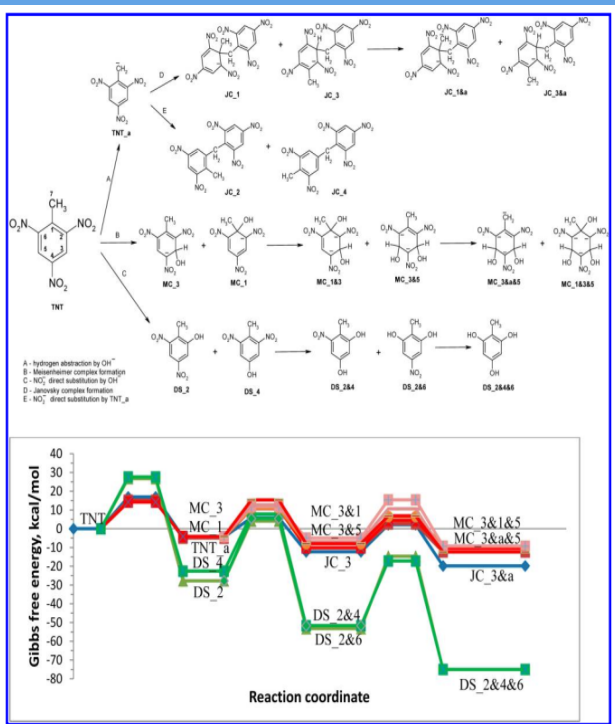


Кількість симплексів у молекулі:
 $n!/4! / (n-4)!$, n-кількість атомів

SiRMS-based structural representation of mixtures of compounds

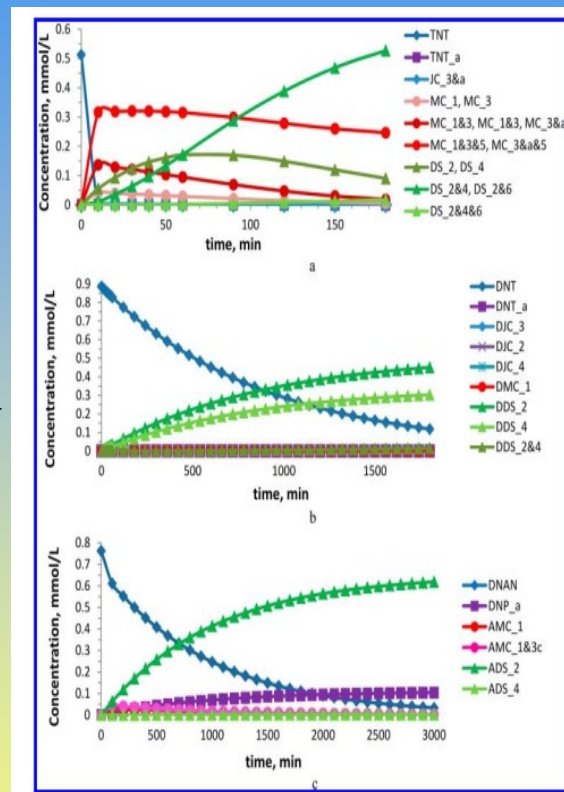


Кінетика лужного гідролізу тринітротолуолу (TNT)



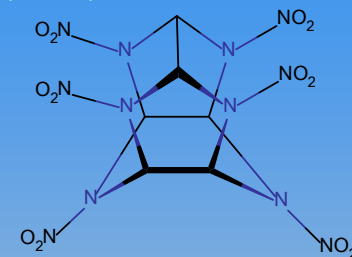
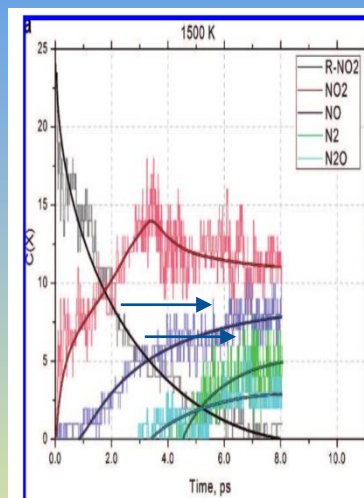
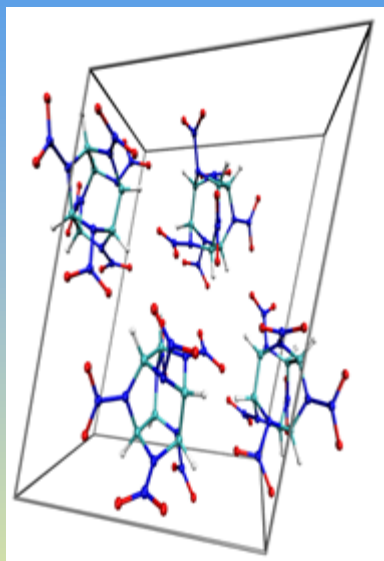
$$\frac{dn_i}{dt} = \sum_j (j \neq i) k_{ji} n_j - n_i \sum_l (l \neq i) k_{il}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x_3(t) &= k_2 \cdot x_0(t) \cdot x_1(t) - k_{-2} \cdot x_3(t) - k_{11} \cdot x_3(t) \cdot x_1(t) + k_{-11} \cdot x_{12}(t) - k_{12} \cdot x_3(t) \cdot x_1(t) + k_{-12} \cdot x_{11}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_4(t) &= k_3 \cdot x_0(t) \cdot x_1(t) - k_{-3} \cdot x_4(t) - k_{13} \cdot x_4(t) \cdot x_1(t) + k_{-13} \cdot x_{14}(t) - k_{14} \cdot x_4(t) \cdot x_1(t) + k_{-14} \cdot x_{13}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_5(t) &= k_4 \cdot x_0(t) \cdot x_1(t) - k_{-4} \cdot x_5(t) - k_{15} \cdot x_5(t) \cdot x_1(t) + k_{-15} \cdot x_{16}(t) - k_{16} \cdot x_5(t) \cdot x_1(t) + k_{-16} \cdot x_{15}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_6(t) &= k_5 \cdot x_0(t) \cdot x_1(t) - k_{-5} \cdot x_6(t) - k_{17} \cdot x_6(t) \cdot x_1(t) + k_{-17} \cdot x_{18}(t) - k_{19} \cdot x_6(t) \cdot x_2(t) + k_{-19} \cdot x_{11}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_7(t) &= k_6 \cdot x_0(t) \cdot x_1(t) - k_{-6} \cdot x_7(t) - k_{18} \cdot x_7(t) \cdot x_1(t) + k_{-18} \cdot x_{18}(t) - k_{20} \cdot x_7(t) \cdot x_2(t) + k_{-20} \cdot x_{12}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_8(t) &= k_7 \cdot x_2(t) \cdot x_1(t) - k_{-7} \cdot x_8(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_9(t) &= k_8 \cdot x_2(t) \cdot x_1(t) - k_{-8} \cdot x_9(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_{10}(t) &= k_9 \cdot x_2(t) \cdot x_0(t) - k_{-9} \cdot x_{10}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_{11}(t) &= k_{10} \cdot x_2(t) \cdot x_0(t) - k_{-10} \cdot x_{11}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_{12}(t) &= k_{11} \cdot x_3(t) \cdot x_1(t) - k_{-11} \cdot x_{12}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_{13}(t) &= k_{12} \cdot x_3(t) \cdot x_2(t) - k_{-12} \cdot x_{13}(t) \eta \\ \frac{d}{dt}x_{14}(t) &= k_{13} \cdot x_4(t) \cdot x_2(t) - k_{-13} \cdot x_{14}(t) \eta \end{aligned}$$



Експериментальні та обчислювальні методи були використані для аналізу багатоступінчатих хімічних реакцій лужного гідролізу трьох нітроароматичних сполук: 2,4,6-тринітротолуолу (TNT), 2,4-динітротолуолу (DNT) та 2,4-динітроанізола (DNAN). Отримані результати свідчать про те, що DNT і DNAN більш стійкі до лужного гідролізу, ніж TNT.

Кінетика термального розпаду 2,4,6,8,10,12-гексанітро-2,4,6,8,10,12- гексаазаізовурзітану (CL-20)



Розраховано

$N_2 - 5-6$
 $CO_2 - 0.5$
 $CO - 0.75$
 $N_2O - 1.0$

Експериментально

$N_2 - 4.3-5$
 $CO_2 - 3.3$
 $CO - 1.2$
 $N_2O - 0.82$

Розраховані константи швидкості

$$k(NO_2) = 0.1 \text{ ps}^{-1}$$

$$k(N_2) = 0.3 \text{ ps}^{-1}$$

Енергії активації

$$E_a \text{ } 137 \pm 24 \text{ kJ/mol (CPMD розраховано)}$$

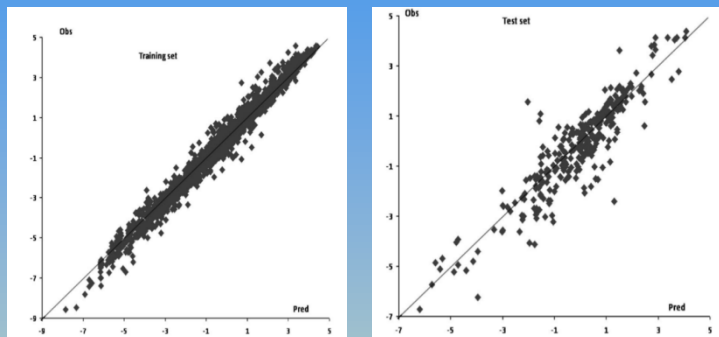
$$E_a \text{ } 150 \text{ to } 200 \text{ kJ/mol (експериментально)}$$

Молекулярно-динамічне моделювання надало детальний опис хімічних процесів на початкових стадіях термічного розкладання CL-20, дозволяючи з'ясувати ключові особливості таких процесів, як склад первинних продуктів реакції, час реакції і таке інше. Вони вказують на те, що первинні реакції, що призводять до NO_2 , NO , N_2O та N_2 , відбуваються на дуже ранніх стадіях.



QSAR (Random Forest)

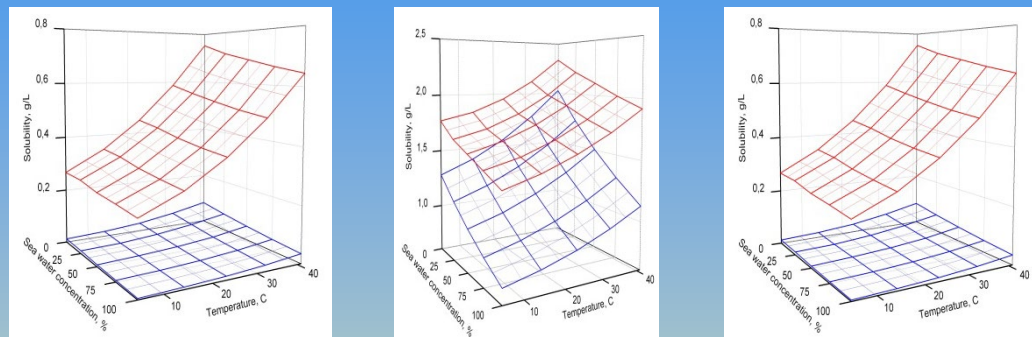
Експеримент



Розрахунки

Nikolay A. Kovdienko, Pavel G. Polishchuk, Eugene N. Muratov, Anatoly G. Artemenko, Victor E. Kuz'min, Leonid Gorb, Frances Hill, and Jerzy Leszczynski. Mol. Inf., 2010, 29, 394 – 406

COSMO-RS

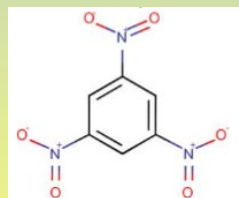


Експеримент (червоний), Розрахунки (синій)

Yana A. Kholod, Ganna Gryn'ova, Leonid Gorb, Frances C. Hill, Jerzy Leszczynski. Chemosphere, 2011, 83, 287–294

Table 2. Random Forest statistical results for temperature dependence of water solubility QSPR modeling.

Fold	Tree count	Variable count	Training set			Test set			
			N	R ²	R ² (oob)	RMSE	n	R ²	RMSE
1	200	150	1187	0.99	0.96	0.22	297	0.97	0.38
2	200	150	1187	0.99	0.96	0.22	297	0.97	0.35
3	200	150	1187	0.99	0.96	0.21	297	0.97	0.4
4	200	150	1187	0.99	0.96	0.21	297	0.96	0.41
5	200	150	1187	0.99	0.96	0.21	297	0.81	0.34
Average				0.99	0.96	0.21		0.78	0.38



T(°C)	Експер.д	QSARд	COSMO-RSд
5д	-2.9д	-2.7д	-4.21д
19д	-2.74д	-2.68д	-3.9д
30д	-2.58д	-2.59д	-3.66д
41д	-2.45д	-2.46д	-3.41д
д	д	д	д

Kyrylo Klimenko, Victor Kuz'min, Liudmyla Ognichenko, Leonid Gorb, Manoj Shukla, Natalia Vinas, Edward Perkins, Pavel Polishchuk, Anatoly Artemenko, and Jerzy Leszczynski. Journal of Computational Chemistry, 2016, 37, 2045-51.

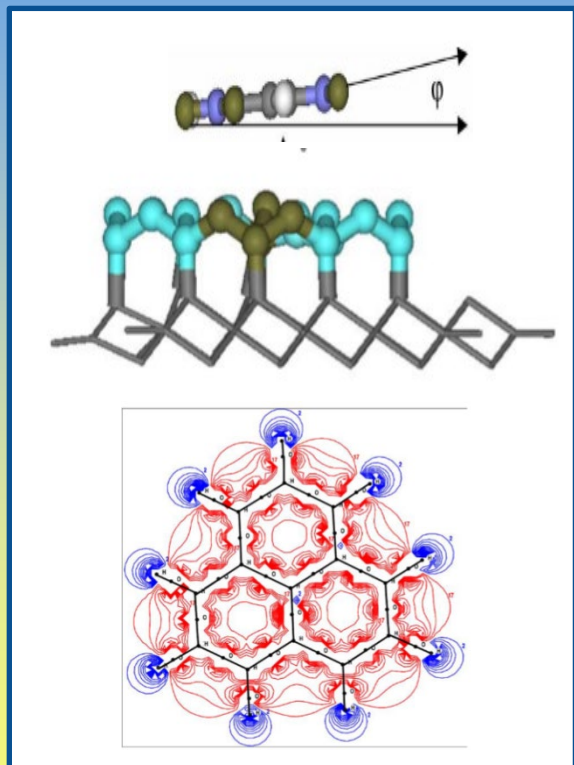
Порівняння QSAR та COSMO-RS моделей показало трохи кращу здатність прогнозування для моделей, які базуються на принципах QSAR



Адсорбція нітросполук компонентами ґрунту

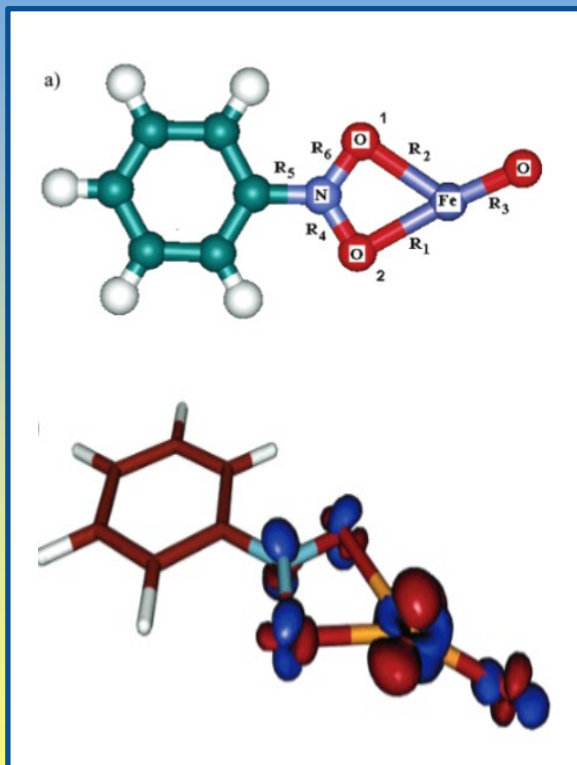
Отримані структурні і енергетичні параметри взаємодії нітросполук з компонентами ґрунту

Глина



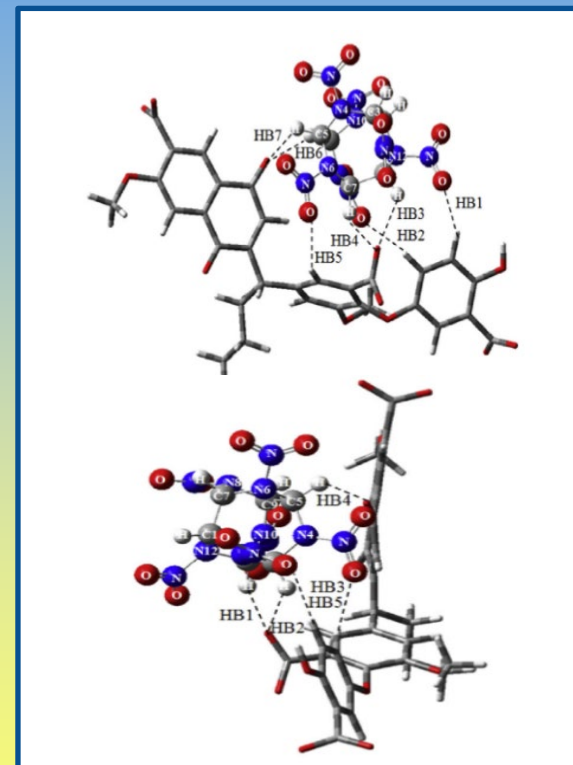
L. Gorb, R. Lutchny, Yu. Zub, D. Leszczynska, J. Leszczynska. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 766 (2006) 151–157

Оксид заліза (II)



Igor Zilberberg, Mykola Ilchenko, Olexandr Isayev, Leonid Gorb, and Jerzy Leszczynski. J. Phys. Chem. A 2004,108,4878-4886

Гумінова кислота

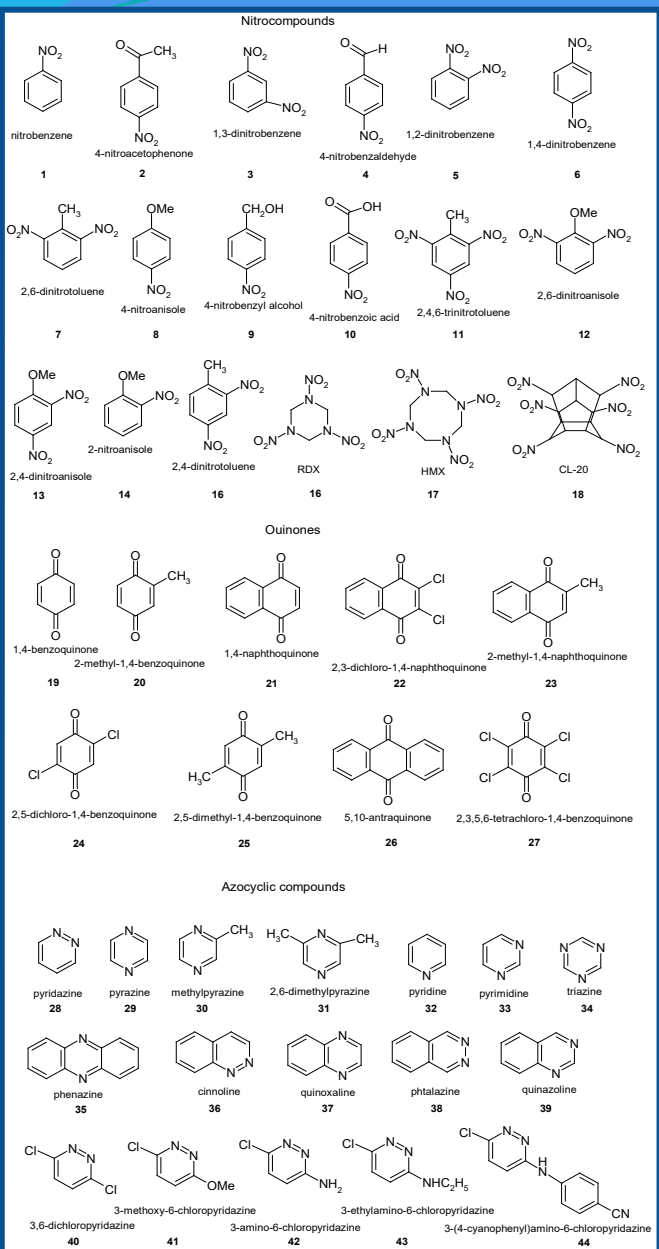


Liudmyla K. Sviatenko, Leonid Gorb, Manoj K. Shukla, Jennifer M. Seiter, Danuta Leszczynska, Jerzy Leszczynski. Chemosphere 2016, 148, 2940-299.

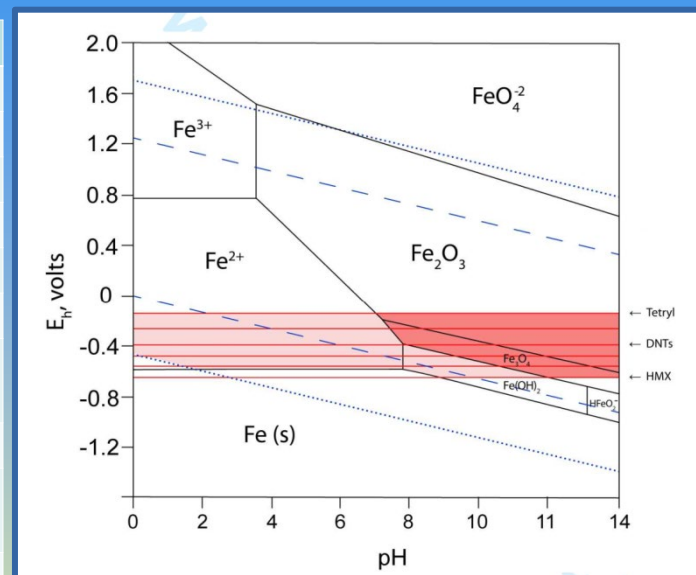
Електрохімічні потенціали відновлення та окислення



IMBT



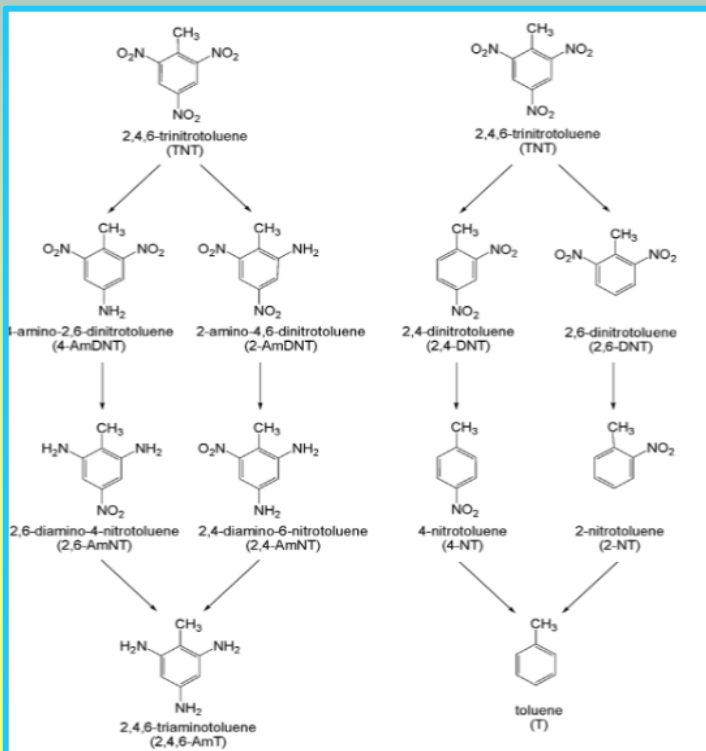
Functional	RMSE	MAD
MPW1K	0.20	0.18
BB1K	0.12	0.10
B3LYP	0.24	0.21
BB95	0.16	0.13
B1B95	0.12	0.10
B3P86	0.79	0.78
BHandHLYP	0.11	0.09
MPWB1K	0.12	0.10
MPW3LYP	0.26	0.23
MPWLYP	0.18	0.13
MPWKCI	0.14	0.12
PBE1W	0.33	0.30
MPWLYP	0.23	0.19
TPSSLYP	0.22	0.18
MPW1B95	0.12	0.11
M05	0.10	0.09
M052X	0.25	0.23
MOHLYP	0.14	0.12



Запропоновані комп'ютерні протоколи, які дозволяють прогнозувати електрохімічні потенціали відновлення і окислення з точністю близькою до експериментальних вимірювань

COSMO-RS: екологічно важливі фізичні властивості

Речовина	Тиск пари Log(kPa)			Константа Генрі Log(atm·m ³ ·mol ⁻¹)			Розчинність у воді, Log(mg·L ⁻¹)			Коефіцієнт ліпофільності, Log(K _{OW})			Теплота утворення, kcal·mol ⁻¹		Іонізаційний потенціал, eV	
	COSMO-RS	EPI	Exp.	COSMO-RS	EPI	Exp.	COSMO-RS	EPI	Exp.	COSMO-RS	EPI	Exp.	Calc	Exp	Calc	Exp.
TNT	-4.85	-5.64	-5.97	-6.89	-9.44	-7.68	2.36	2.74	2.06	2.76 ^a	1.99	1.6	18.3	12.9	10.57	10.59
2-AmDNT	-9.03	-5.85	–	-12.77	-10.49	–	4.08	3.09	–	1.88	1.84	1.84	11.7	–	8.88	–
4-AmDNT	-6.22	-4.97	-5.85	-10.22	-10.49	-10.49	4.37	3.09	3.09	1.75	1.84	1.84	15.7	–	8.73	–
2,4-AmNT	-6.77	-5.44	–	-11.64	-11.53	–	4.73	4.33	–	0.45	0.55	–	14.2	–	7.71	–
2,6-AmNT	-6.89	-5.44	–	-11.67	-11.53	–	4.63	4.33	–	0.52	0.55	–	11.01	–	7.9	–
2,4,6AmT	-6.11	-4.98	–	-8.14	-12.58	–	5.01	5.58	–	-0.93	-0.76	–	18.3	–	6.95	–
2,4DNT	-3.62	-4.02	-4.71	-6.20	-7.03	-7.27	2.80	2.65	2.30	2.32	2.18	1.98	10.6	7.93	10.19	10.3
2,6DNT	-3.42	-3.97	-4.12	-6.08	-7.03	-6.13	2.88	2.55	2.26	2.21	2.18	2.1	14.6	9.6	10.04	10.1
2NT	-1.68	-1.80	-1.60	-4.68	-4.63	-4.90	3.15	2.58	2.81	2.11	2.36	2.3	9.98	9.54	9.5	9.51
4NT	-1.97	-2.44	-1.66	-4.96	-4.63	-5.25	3.13	2.52	2.65	2.15	2.36	2.37	8.41	7.38	9.59	9.46
T	0.52	0.50	0.58	-2.39	-2.23	-2.18	2.88	2.67	2.72	2.39	2.54	2.73	9.53	11.99	8.74	8.83
R	0.967	0.983	–	0.988	0.961	–	0.859	0.841	–	0.701	0.902	–	0.91	–	0.99	–
D	0.69	0.49	–	0.44	0.79	–	0.20	0.16	–	0.25	0.17	–	1.04	–	0.1	–
MUE	0.533	0.444	–	0.414	0.548	–	0.526	0.247	–	0.311	0.116	–	2.833	–	0.07	–

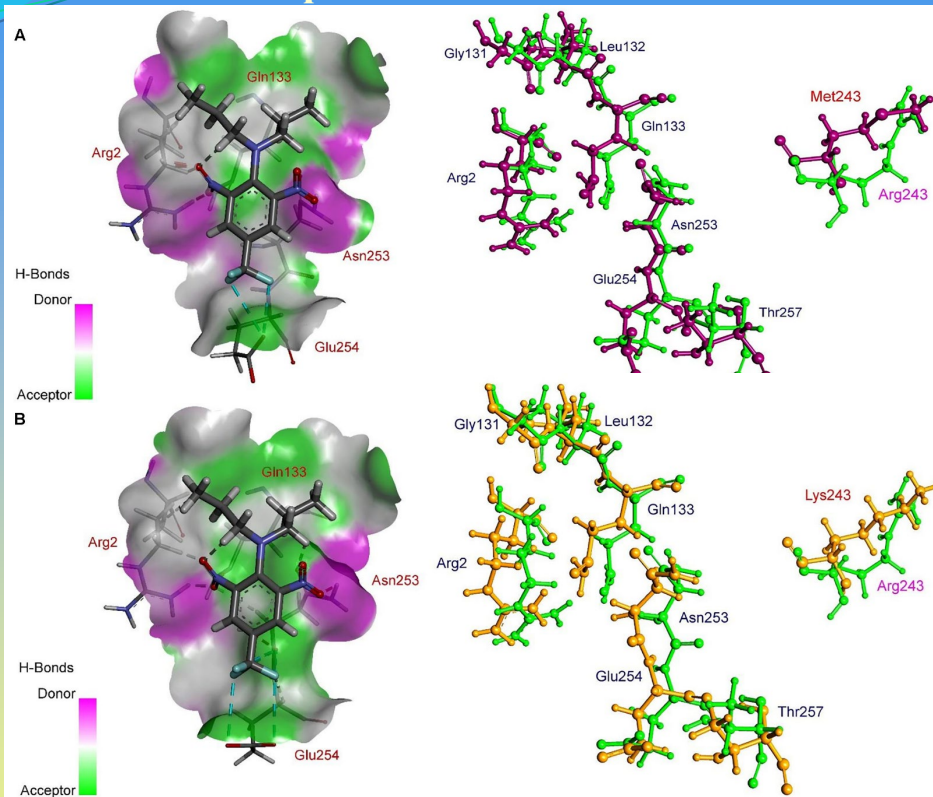


Наближення COSMO-RS спроможне прогнозувати екологічно важливі властивості нітросполук з точністю близькою до експериментальних вимірювань

*Mohammad Qasim, Yana Kholod, Leonid Gorb, David Magers, Patricia Honea, Jerzy Leszczynski, **Chemosphere** 2007, 69, 1144–1150.*

Стійкість до хімічних забруднювачів внаслідок амінокислотних замін в біомолекулярній мішені

Зниження афінності до шкідливого агента



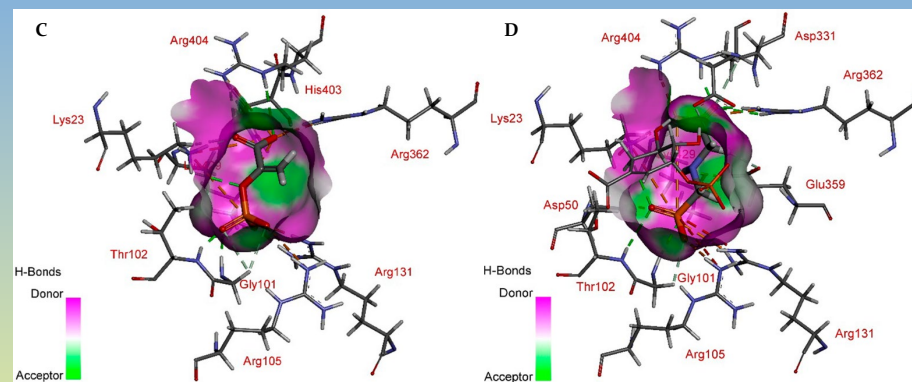
Заміни Arg-243-Met (A) та Arg-243-Lys (B) в молекулі α -тубуліну бур'яну пажитниці жорсткої (*Lolium rigidum* Gaudin) спричиняють структурні зміни в сайті зв'язування динітроанілінових сполук і призводять до збільшення вільної енергії взаємодії з гербіцидом трифлураліном на **146** та **176** кДж/моль відповідно. Аналогічні механізми динітроанілінової стійкості продемонстровані нами для гусячої трави індійської (*Eleusine indica* (L.) Gaerth.).

Chu Z., Chen J., Nyporko A., Han H., Yu Q. and Powles S. (2018) Novel α -tubulin mutations conferring resistance to dinitroaniline herbicides in *Lolium rigidum* // **Frontiers in Plant Science** 9:97. doi: 10.3389/fpls.2018.00097

Nyporko A. Yu., Yemets A. I., Brytsun V. N., Lozinsky M. O. and Blume Ya. B. (2009) Structural and biological characterization of the tubulin interaction with dinitroanilines. **Cytol. Genet.** – 2009. – V. 43. – P. 267-282

Збільшення афінності до природного субстрата

Заміни Thr-102-Ser та Thr-102-Ile в молекулі 5-енолпірувілшикімат-3-фосфатсинтетази бур'яну тридаксу лежачого (*Tridax procumbens* L.) змінюють вклади індивідуальних амінокислот енергію зв'язування як природного субстрату фосфоенілпірувата (ФЕП) (C), так і гербіцида гліфосата (B), причому вільна енергія зв'язування ФЕП внаслідок заміни Thr-102-Ser зменшується на **45.4** кДж/моль, що означає різке збільшення спорідненості до природного субстрату

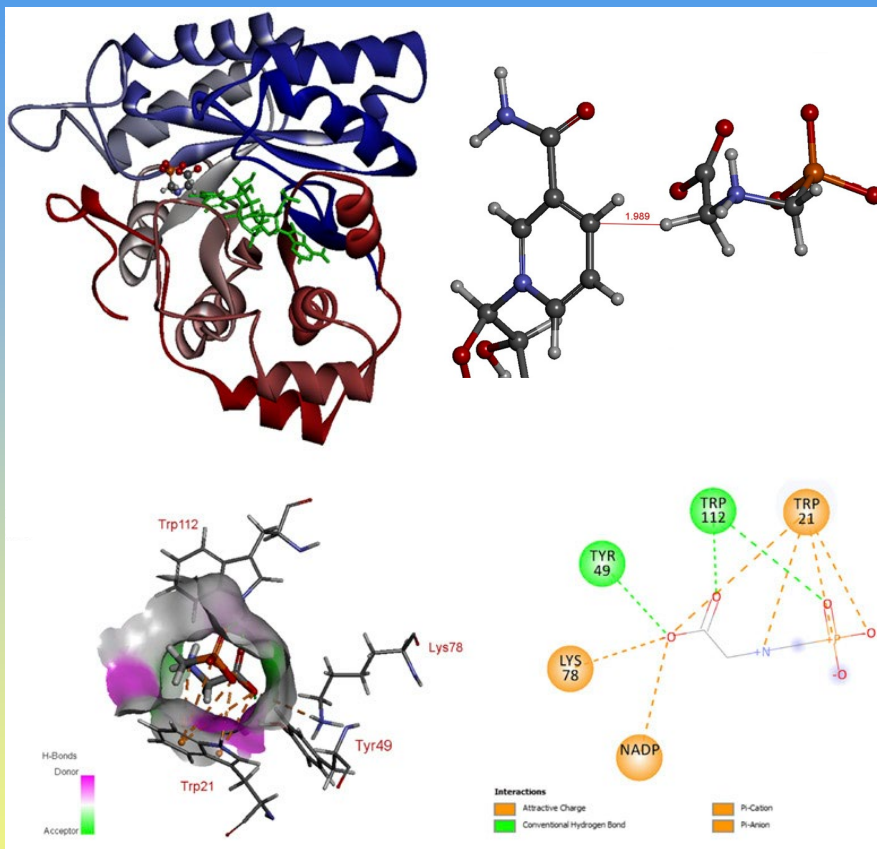


residue	glyphosate			phosphoenolpyruvate (PEP)		
	Thr-102 (WT)	102-Ser	102-Ile	Thr-102 (WT)	102-Ser	102-Ile
Lys-23	-47.18	-46.91	-94.82	-152.71	-5.28	-158.92
Asp-50	121.7	116.7	110.28	153.57	132.25	171.08
Asn-99	20.26	30.4	14.4	38.37	37.43	24.05
Ala-100	-27.52	-2.39	-1.00	-21.07	2.71	-2.78
Gly-101	-34.93	-4.85	-3.73	-40.78	-6.40	-25.23
Thr-102	-0.67	-5.85	-10.54	-11.4	-6.58	-2.72
Arg-105	-41.73	-33.33	-18.38	-37.5	-83.65	-34.18
Arg-131	-105.12	-0.82	-6.92	-178.82	-46.02	-134.64
Pro-132	12.36	7.21	4.72	6.48	8.33	5.06
Gln-180	-31.24	4.57	12.18	4.56	7.88	4.08
Asp-252	62.86	112.11	66.2	29.78	14.87	19.67
Asp-283	51.13	30.31	30.52	1.49	6.82	3.52
Asp-331	42.04	73.43	143.07	10.14	165.78	73.31
Val-357	17.48	14.77	8.82	6.02	21.13	7.72
Lys-358	-15.5	-30.44	-4.38	-3.54	-26.44	-32.14
Glu-359	141.93	144.35	153.61	82.81	70.4	138.21
Arg-362	0.48	-34.31	3.74	-2.63	-10.92	-5.85
Asp-402	28.66	88.11	125.86	9.96	67.02	108.25
His-403	-11.56	-8.16	-22.24	-6.24	-33.84	-47.8
Arg-404	-54.04	-51.1	-67.57	-3.65	-3.8	-23.18
Lys-429	2.78	0.43	-3.95	-99.47	12.89	-14.07

Li J., Peng Q., Han H., Nyporko A., Kulynych T., Yu Q., Powles S. (2018) Glyphosate Resistance in *Tridax procumbens* via a Novel EPSPS Thr-102-Ser Substitution // **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. Vol 66. N 30. P. 7880-7888

Стійкість до хімічних забруднювачів, що забезпечуються захисними системами клітини

Ферментативна **метаболізація**
до біобезпечних сполук

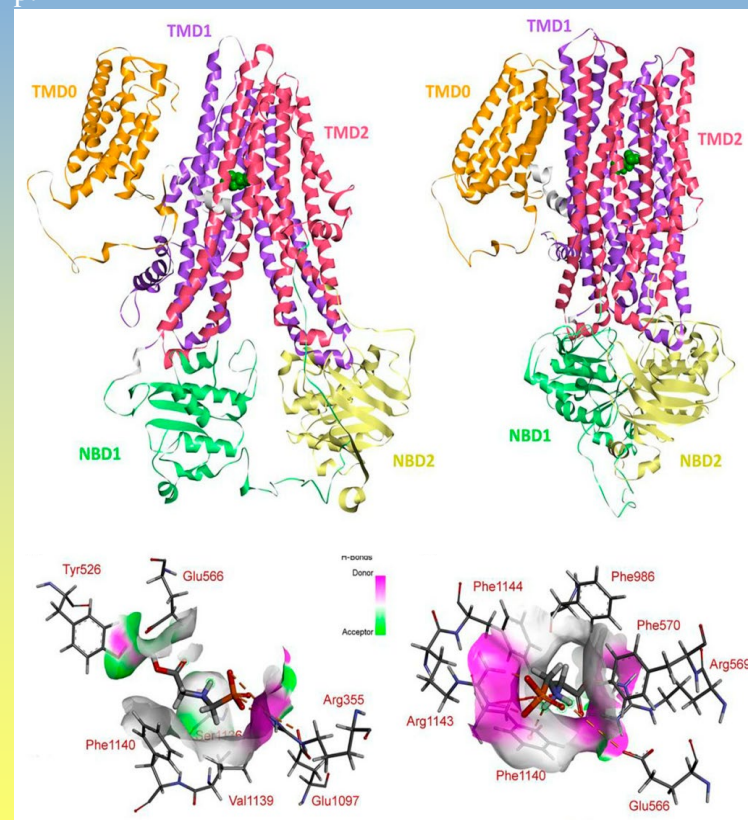


Альдокеторедуктаза 4 (EaAKR4-1) бур'яну плоскухи селянської (*Echinochloa colona* (L.) Link) має як редуктазну, так і оксидазну активність (опосередковану окисненням/відновленням кофактора NADPH/NADP⁺), та здатна ефективно окислювати гліфосат з наступним утворенням амінометилфосфонової кислоти та гліоксалату, нетоксичних для рослинної клітини.

Pan L., Yu Q., Han H., Mao L., **Nyporko A.**, Fan L., Bai L., Powles S. (2019) Aldo-keto Reductase Metabolizes Glyphosate and Confers Glyphosate Resistance in *Echinochloa colona* // *Plant Physiology* Vol.181, N 4. P. 1519-1534

Пряме **виведення** з клітини за допомогою мембранних транспортерів

АТР-залежний касетний транспортер ABCС8, локалізований в цитоплазматичній мембрані плоскухи селянської, здатний ефективно зв'язувати молекулу гліфосату у своєму вантажному сайті, що спричиняє зміну конфорації транспортера з орієнтованої всередину (зліва) на орієнтовану назовні (справа) з наступним вивільненням молекули політанта в позаклітинний простір.



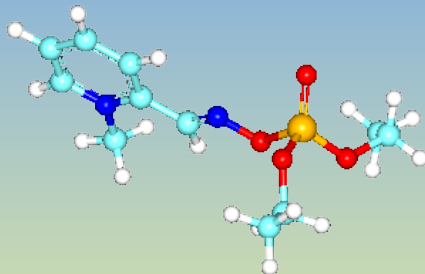
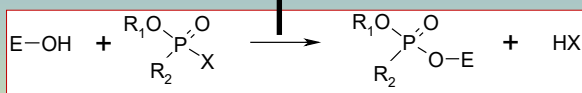
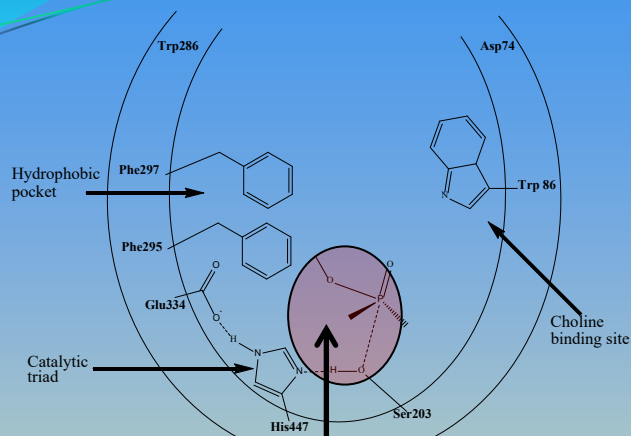
Pan L., Yu Q., Wang J., Han H., Mao L., **Nyporko A.**, Maguza A., Fan L., Bai L., Powles S. (2021) An ABCС-type transporter endowing glyphosate resistance in plants // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(16), e2100136118

Інгібування АСhЕ фосфорорганічними сполуками

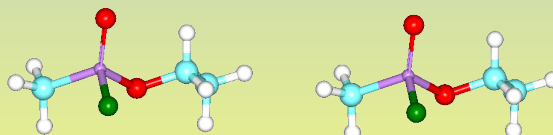
22 сполуки, серед яких є хіральні, зарін, зоман, циклозарін...

PLS моделі:
 $R^2 = 0.91-0.98$
 $Q^2 = 0.86-0.98$
 $R^2_{test} = 0.74-0.98$

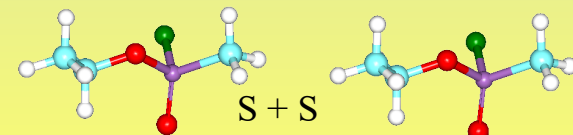
Вплив замісників в деяких структурних рядах



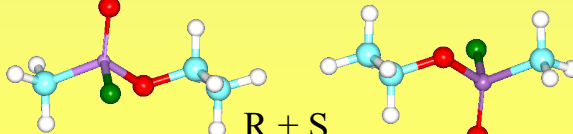
Double 2.5D QSAR



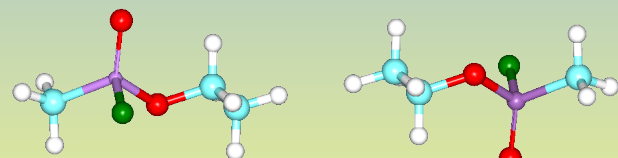
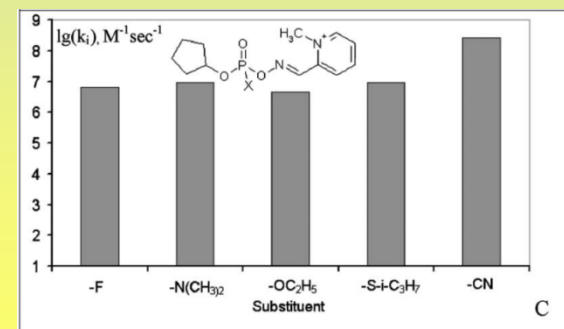
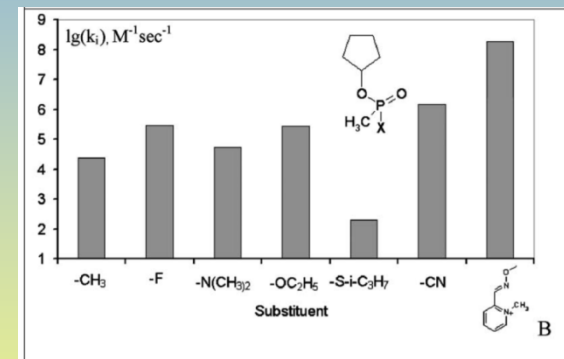
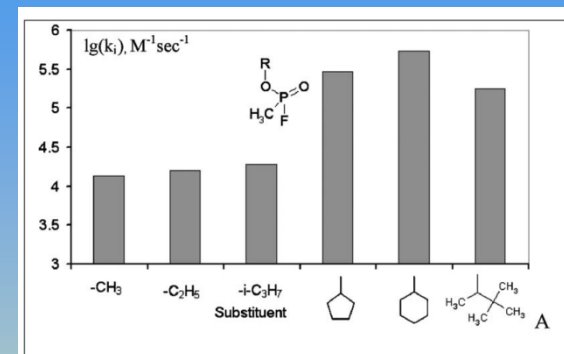
R + R



S + S

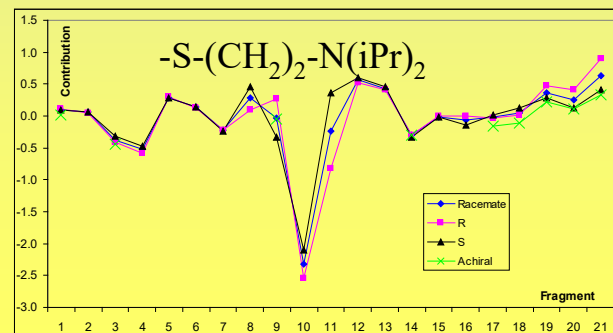


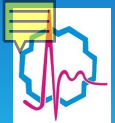
R + S



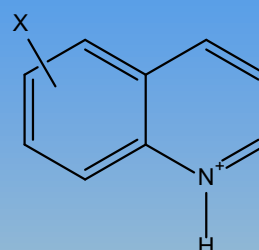
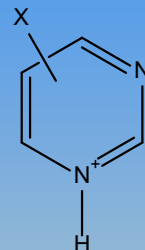
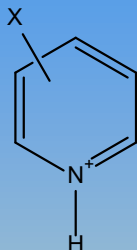
R ізомери завжди менш активні за S

Програма Dragon не дозволяє відрізнити ізомери та рацемат





QSPR аналіз водної розчинності гетаріламонієвих солей гексафторкремнієвої кислоти

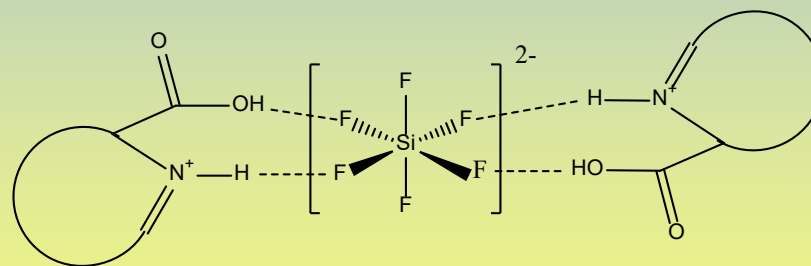
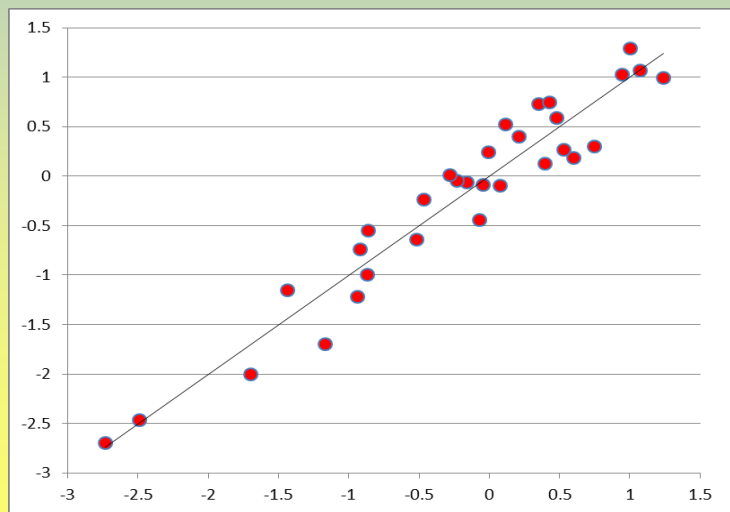


X = NH₂, NH(Alk), COOH, CH₂COOH, OH, CH₂OH, SH, Hal, Alk

QSPR модель водної розчинності

(вклад дескрипторів водневого зв'язку ~ 20%)

Замісники – донори водневого зв'язку перешкоджають розчинності

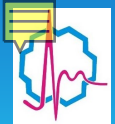


Додатковий водневий зв'язок зміцнює іонну пару – тому перешкоджає розчинності солі у воді

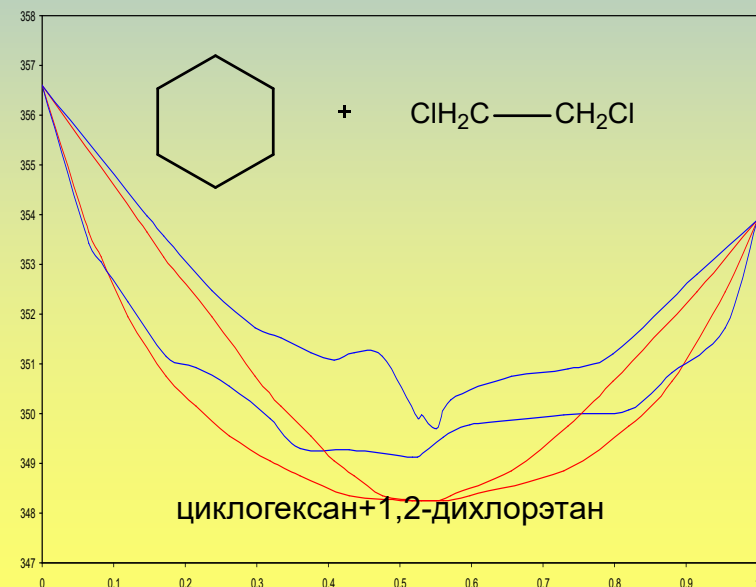
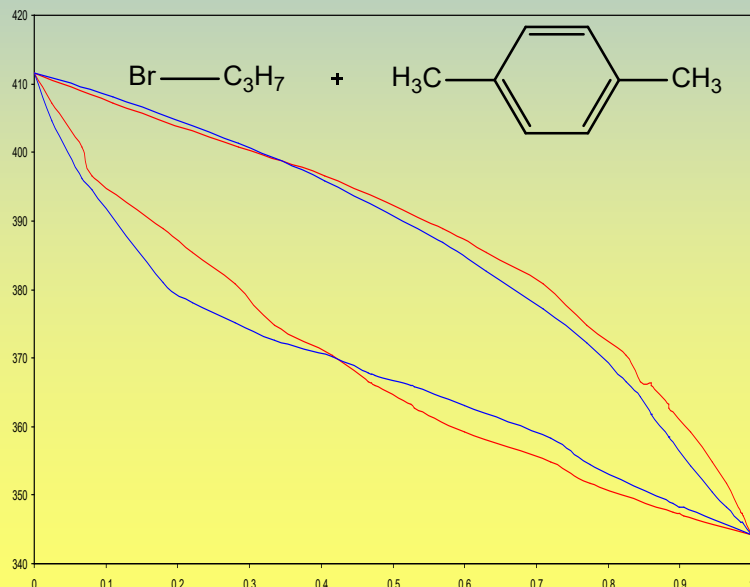
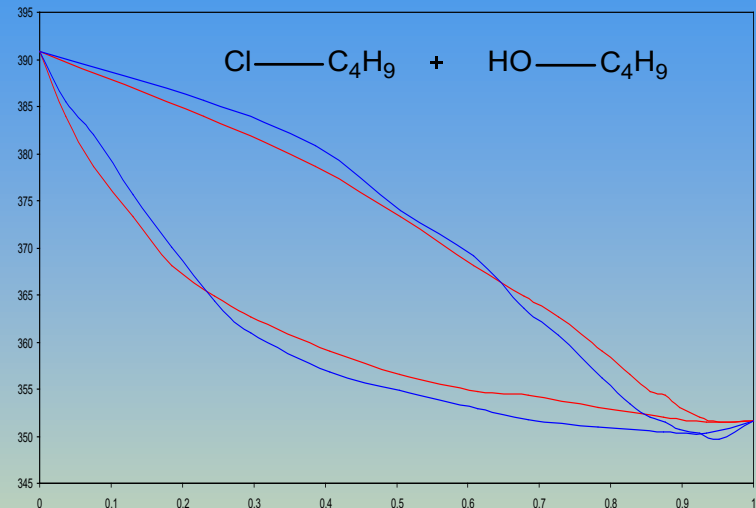
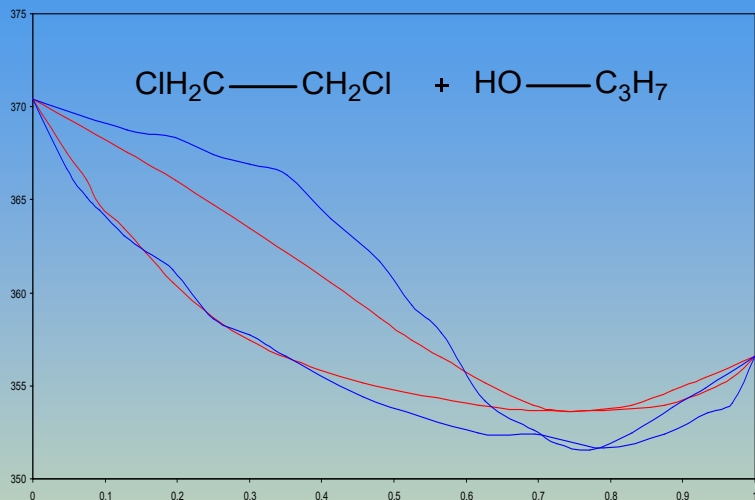


Якість апроксимації - $R^2_{ts} = 0.87$

Якість прогнозу - $R^2_{LOO} = 0.803$

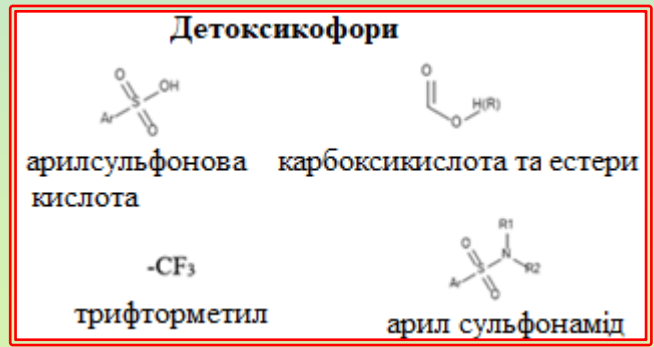
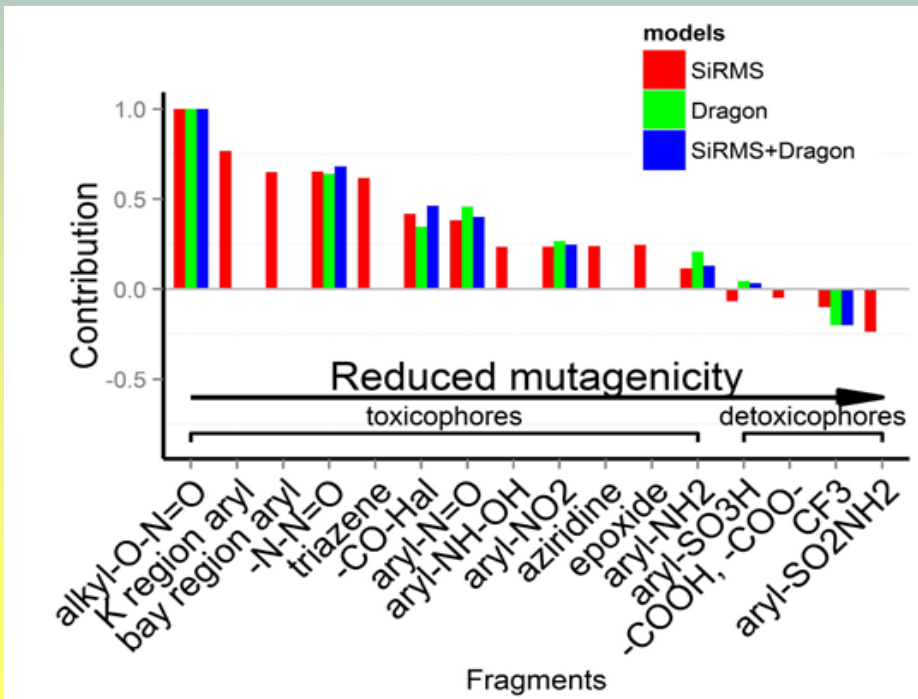
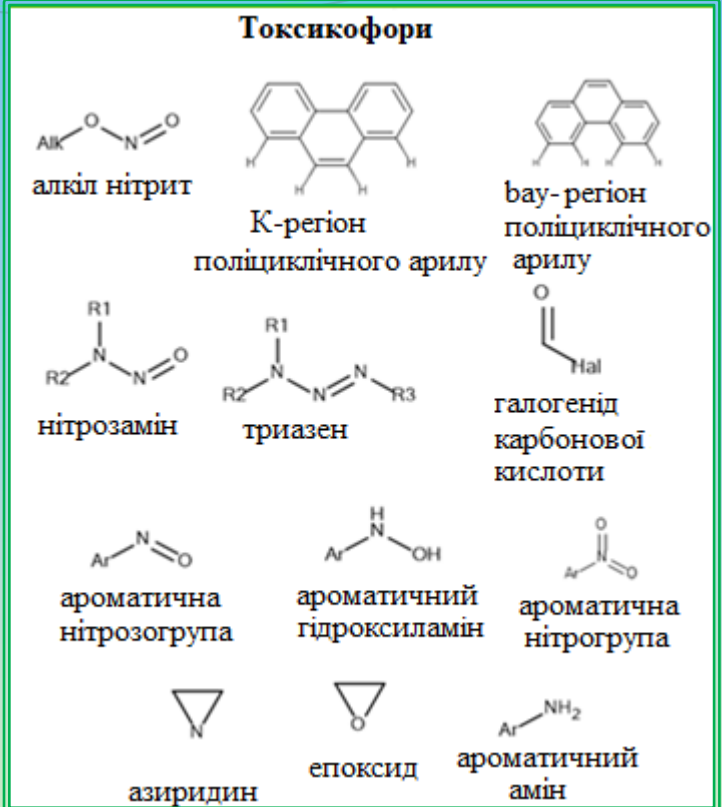


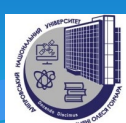
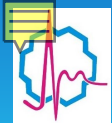
Експериментальні та розраховані криві рівноваги рідина/пар





Вибірка	Навчальна вибірка	Тест	Метод	Статистичні характеристики
6542	4361	2131	RF-Dragon	AC=100, AC(cv) = 80.3, AC(ts) = 80.5
6542	4361	2131	RF – SiRMS	AC=99.9, AC(cv) = 81.0, AC(ts) = 81.4
6542	4361	2131	RF (SiRMS + Dragon)	AC=100, AC(cv) = 82.3, AC(ts) = 81.3

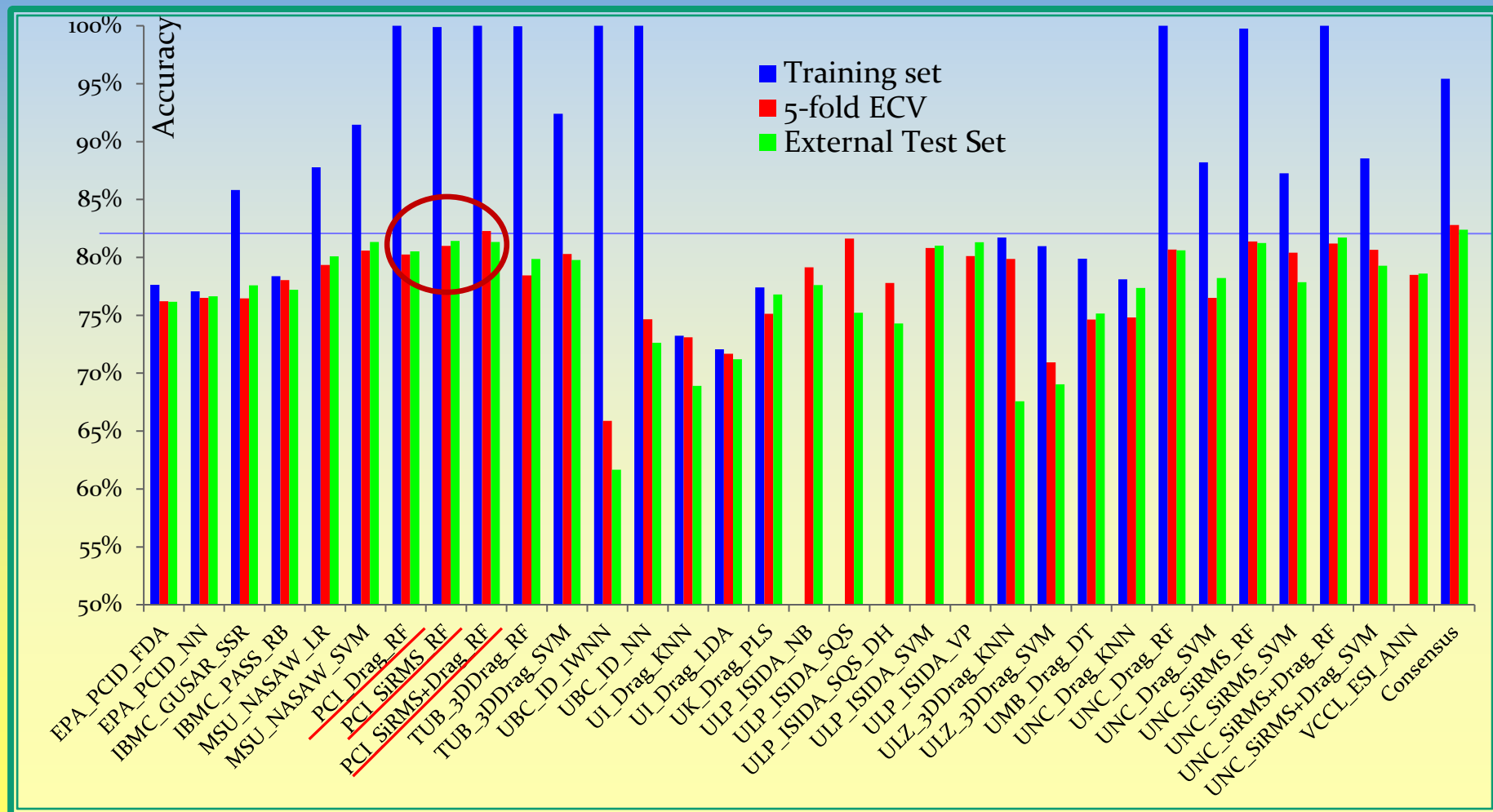


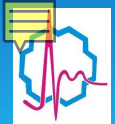


13 teams from **Ukraine**, USA, Italy, Canada, Sweden, France, Russia, China, Germany, Great Britain

I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Kořner, et al. Journal of chemical information and modeling, 2010, 50 (12), 2094–2111

Точність моделей





QSAR аналіз цитотоксичності (клітини *E. Coli* та *HaCaT*) нанорозмірних оксидів металів

Об'єкти дослідження: CuO , V_2O_5 , Y_2O_3 , Bi_2O_3 , Bi_2O_3 , In_2O_3 , Sb_2O_3 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , SiO_2 , ZrO_2 , SnO_2 , TiO_2 , CoO , NiO , Cr_2O_3 , La_2O_3

Брутто-формули сполук



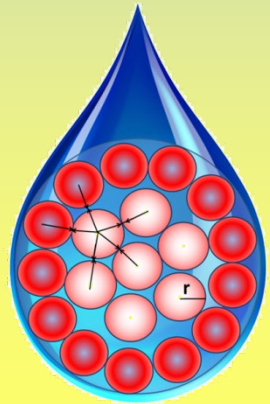
Оцінка кількості можливих комбінацій атомів (пари, трійки, ...)
 AA, BB, CC, AB, AC, BC, AAA, BBB, CCC, ABC, AAB, BCC, ...



- Тип елементу – s,p,d,f
- Заряд ядра
- Ступінь окиснення
- Електронегативність
- Номер групи
-

1D - дескриптори оксидів (комбінаторний перебір фрагментів)

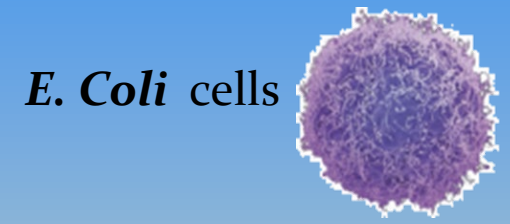
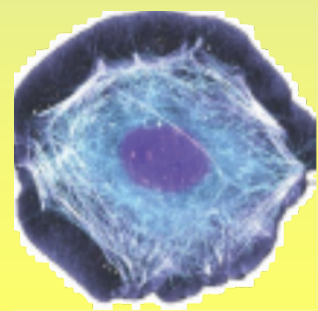
Дескриптори наночастинок (метод «рідкої краплі»)



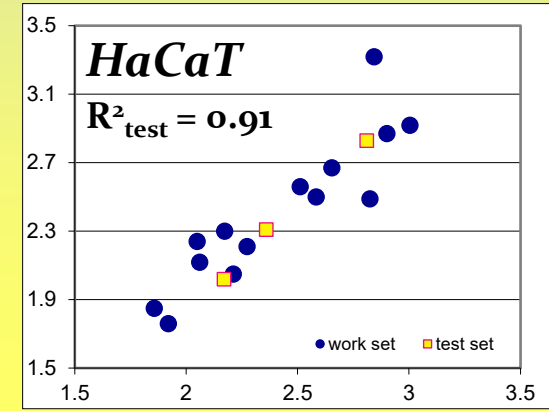
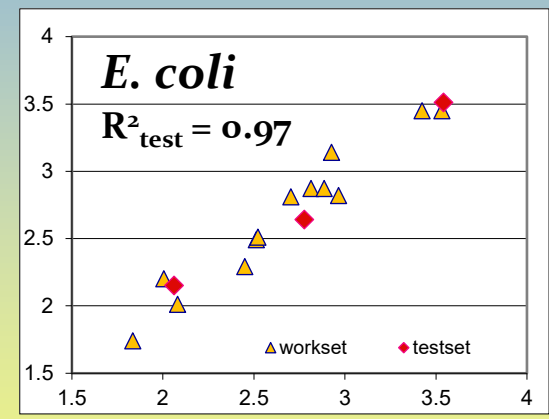
40%

QSAR

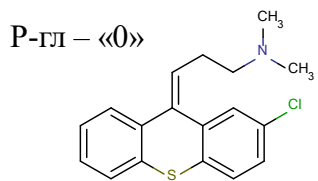
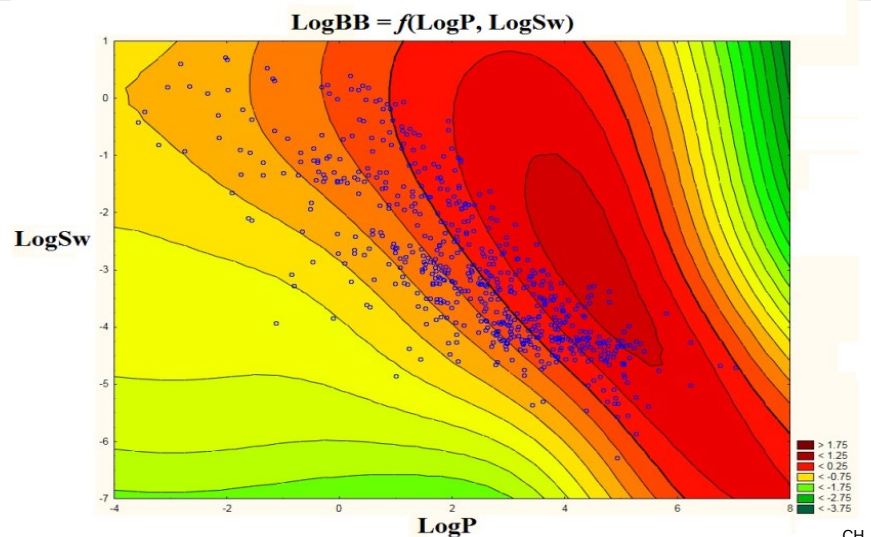
HaCat cells



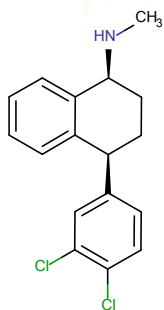
Активність - прогнозована / експериментальна



Залежність параметрів проникнення від ліпофільності і розчинності у воді

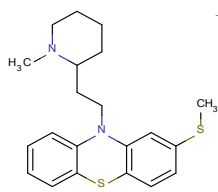


LogBB=-1.6;
LogPS=-0.70;
 $\text{LogP}_0^{\text{PAMPA-BBB}} = -1.27$;
BBB+/-=1;
P-ГЛ – «0»

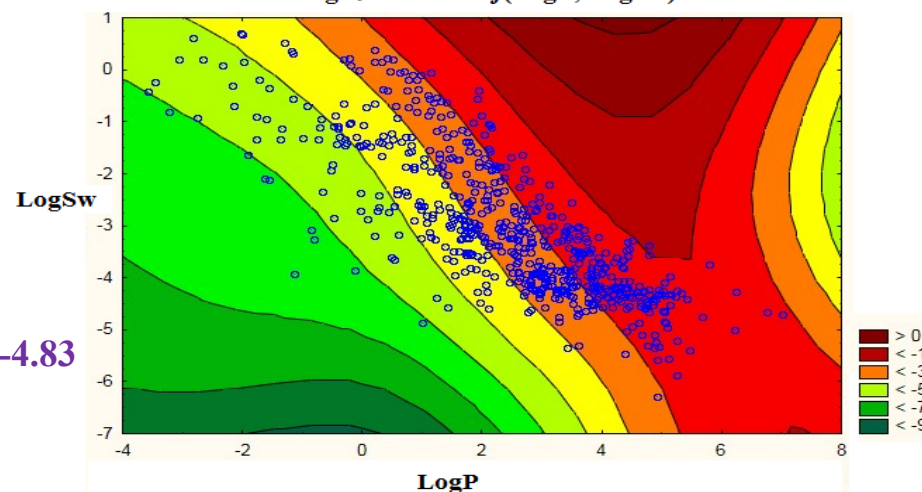
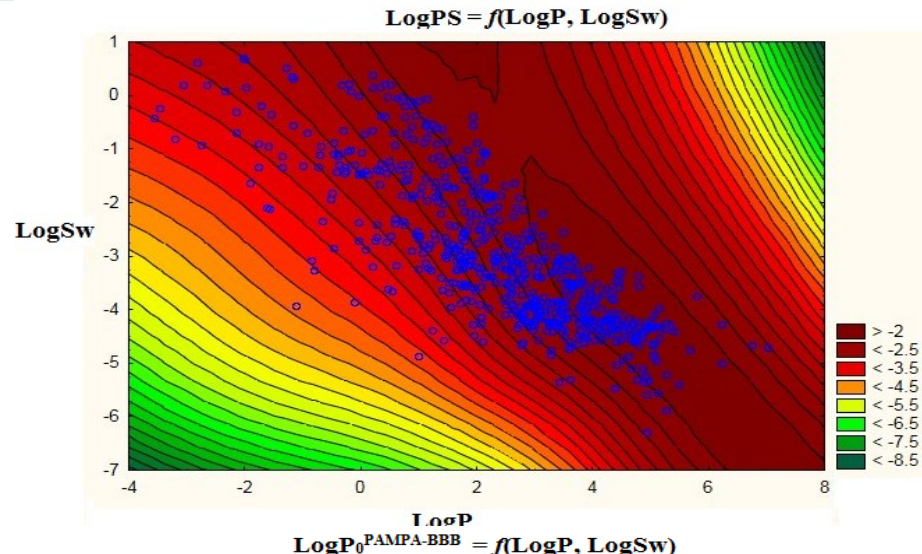


Sertaline
LogP=5.04 LogSw=-4.83

LogBB=-0.26;
LogPS=-1.40;
 $\text{LogP}_0^{\text{PAMPA-BBB}} = -1.27$;
BBB+/-=1;



Thioridazine
LogP=5.47 LogSw=-4.76



$3 \leq \text{LogP} \leq 6$; $-5 \leq \text{LogSw} \leq -1$

Computational

THEORETICAL AND COMPUTATIONAL CHEMISTRY

NATO Science for Peace and Security Series - C:
Environmental Security

CHALLENGES AND ADVANCES IN
COMPUTATIONAL CHEMISTRY AND PHYSICS

- 13 колективних монографій у зарубіжних виданнях
- 3 навчальних посібника
- 120 статей в журналах, включених до категорії "А" (у т.ч. 112 – у англomовних журналах з імпаکت-фактором)
- 2 статті у журналах, включених до категорії "Б"
- 2 патента України на винахід

➤ Загальна кількість посилань на публікації:

- *Web of Science* – 5866
- *Scopus* – 6628
- *Google Scholar* – 8853

➤ H-індекс роботи:

- *Web of Science* – 39
- *Scopus* – 40
- *Google Scholar* – 45

➤ За даною тематикою захищено 4 докторських та 10 кандидатських дисертацій



Jerzy Leszczynski · Manoj K. Shukla
Editors
European Academy of Sciences

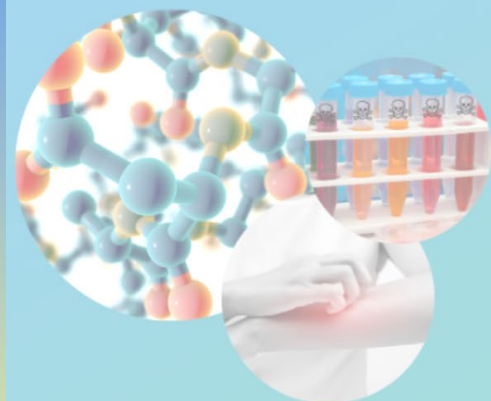
Practical Aspects
of Computational
Chemistry II

An Overview of the Last Two
Decades and Current Trends

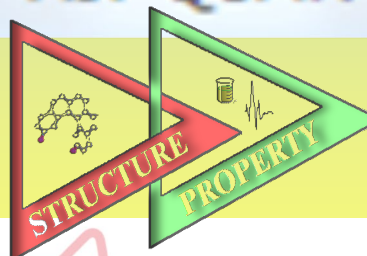
Jerzy Leszczynski
Manoj K. Shukla · Editors
European Academy of Sciences

Practical Aspects
of Computational
Chemistry V

Conditional T

An *In Silico* Approach for

HIT QSAR



Низка комп'ютерних експертних систем для прогнозування основних властивостей речовин, що визначають екологічну небезпеку, зокрема, для:

різних видів токсичності:

SToPtox - <https://stoptox.mml.unc.edu>

Pred-hERG - <http://predherg.labmol.com.br>

Pred-Skin - <http://predskin.labmol.com.br>

Chembench - <https://chembench.mml.unc.edu>

Toxicity Value (CTV) Predictor – <http://toxvalue.org>

мутагенності (тест Еймса) - <http://ochem.eu/models/1>

ліпофільності і розчинності:

LipSol – <http://surl.li/bxwni>

показників проникнення через ГЕБ

AcrossBBB - <http://surl.li/brrwr>

Така комплексна система аналізу небезпеки хімічних забруднювачів не має аналогів в Україні та світі.



- На основі оригінального симплексного представлення молекулярної структури створено ієрархічну QSAR технологію (HIT QSAR), унікальна і принципова особливість якої полягає в багатоплановості ієрархічної стратегії, що стосується: моделей опису молекулярної структури сполук, моделей опису атомів в молекулярних симплексах, структурних параметрів, шкал оцінки активності, математичних методів машинного навчання, що використовуються для встановлення зв'язку структура – активність, кінцевої мети вирішення QSAR завдання (прогноз → інтерпретація → оптимізація структури → молекулярний дизайн).
- Запропоновано метод моделювання кінетики багатостадійних реакцій, який базується на квантово-хімічних розрахунках. Змодельований механізм підтверджується експериментально визначеними структурами продуктів і збігом експериментальних і теоретично розрахованих УФ та ЯМР спектрів продуктів, а застосування масштабуючого множника приводить до одержання кінетичних кривих, які відтворюють експериментальні дані. Розроблена процедура дозволяє значно розширити кількість експериментально визначених стадій реакції теоретично прогнозованими, прогнозувати концентрацію будь-якого реагенту, інтермедіату чи продукту у будь-який момент часу, змодельувати кінетичну поведінку учасників реакційного процесу за різної температури і початкової концентрації реагентів.
- Проаналізовано екологічно важливі фізико-хімічні властивості хімічних забруднювачів. На основі моделювання процесів розчинення у воді та адсорбції на компонентах ґрунту, а також залежності величин розчинності та енергій адсорбції від температури прогнозовано розподіл речовин-забруднювачів у навколишньому середовищі. Проведено систематичний пошук теоретичних наближень для розрахунку окисно-відновних властивостей нітросполук, хінонів і азациклічних сполук. Виявлено відповідно нетрудомісткі квантово-хімічні наближення розрахунку потенціалів відновлення і окиснення, які працюють з точністю 0,1-0,2 eV. Із застосуванням діаграми Пурбе виявлено типи сполук заліза, які здатні відновити конкретні органічні сполуки на основі відомостей про величини їх потенціалів відновлення.
- Встановлено механізм відновлення нітрогрупи за допомогою флавінмононуклеотид-залежної нітроредуктази, що сприятиме розробці нових і кращих мутантів даного ферменту і, таким чином, підвищить його ефективність у біоремедиації нітросполук. Отримано розуміння механізму процесу деградації нітросполук під дією синглетного кисню та гідроксид-радикалу, яке сприятиме вдосконаленню технологій видалення нітросполук із навколишнього середовища.

- Здійснено реконструкцію просторової структури ряду рослинних білків – важливих мішеней для специфічного зв'язування засобів захисту рослин, розроблено моделі взаємодії цих білків з відповідними сполуками, зокрема, досліджено взаємодію гербіцидів з рослинним тубуліном, 5-енолпірувілшикімат-3-фосфатсинтетазою, альдокеторедуктазами, АВСС8-транспортером, глутамін-синтетазою, а також досліджено перетворення ряду низькомолекулярних метаболітів і виявлено нові молекулярні і структурні механізми, які забезпечують стійкість рослинних клітин до небезпечних хімічних чинників, серед яких збільшення спорідненості до природних субстратів та спряжене мультисубстратне окислення відновлення без обміну кофактора в активному центрі фермента.
- Методами хемоінформатики досліджено велику кількість (більш 10 000) сполук (зокрема військового призначення), більшість з яких є потенційно небезпечними для людини та навколишнього середовища. Для усіх сполук аналізували різноманітні види токсичності (гостра токсичність, водна токсичність на *Tetrahymena pyriformis* та *Vibrio fischeri*, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, цитотоксичність, мутагенність, сенсibiliзація шкіри, інсектицидна активність, токсичність відносно естрогенових та андрогенових рецепторів), які безпосередньо визначають небезпеку, та деякі властивості, що створюють умови для розповсюдження забруднювачів в довкіллі та їх проникнення у біологічні об'єкти, зокрема, такі як біо- та нейродоступність, реакційна здатність взаємодії зі середовищем та біологічними мішенями, водна розчинність, ліпофільність, здатність до адсорбції, в'язкість, теплопровідність тощо, а також структурні механізми, що сприяють знешкодженню небезпечних сполук в живих організмах.
- Розроблено наукові засади прогнозування тих хімічних, біологічних і фізичних властивостей хімічних сполук, які зрештою, обумовлюють їх небезпеку щодо довкілля та здоров'я людини, з використанням хемо- та біоінформаційних технологій, сучасних методів теоретичної хімії. Створені та реалізовані системи різноманітних комп'ютерних моделей для розуміння та прогнозування поведінки хімічних забруднювачів довкілля.
- Розроблено низку QSAR моделей, які використано у міжнародному консенсусному дослідженні мутагенності (тест Еймса), в якому брали участь 13 лабораторій з України, Європи, США, Канади тощо. Представлений підхід ідентифікує 30-60% сполук, які мають точність прогнозу, подібну до міжлабораторної точності тесту Еймса, яка оцінюється в 90%. Таким чином, прогнозування *in silico* можна використовувати для зменшення вартості експериментальних вимірювань вдвічі, забезпечуючи аналогічну точність прогнозування.
- В якості прикладного досягнення роботи створено низку комп'ютерних експертних систем для прогнозування основних властивостей речовин, що визначають екологічну небезпеку, зокрема: STopTox, Pred-hERG, Pred-Skin, Chembench, Toxicity Value (CTV) Predictor – для різних видів токсичності, LipSol – для прогнозу розчинності, ліпофільності, AcrossBBB - для розрахунку показників проникнення через ГЕБ, TransProp Expert - для прогнозу в'язкості і теплопровідності. Усі експертні системи мають дружній інтерфейс та можуть використовуватися фахівцями самих різних спеціальностей задля позаекспериментального скринінгу потенційно небезпечних речовин. Така комплексна система аналізу небезпеки хімічних забруднювачів не має аналогів в Україні та світі.