ПЕРЕДБАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ У ВОДІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СКЛАДНИКІВ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ АПРОКСИМАЦІЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ФУНКЦІЇ

Веретільник Д. Л., студент

Бондарчук С. В., кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та наноматеріалознавства

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

Прогнозування розчинності (logS) лікарських речовин корисне при їх скринінгу, оскільки дає змогу значно скоротити витрати на всіх стадіях розробки. Оскільки всі ліки в організмі виявляють активність у формі водних розчинів, низька розчинність зменшує біодоступність, а отже і терапевтичну дію, проте занадто висока розчинність заважає їх проникненню через ліпідні бар'єри. Тому знання про logS нової сполуки у воді є вкрай корисними [1].

Нами був використаний метод апроксимації генетичної функції (GFA) [3] як інструмент для передбачення logS обраних 35 сполук (30/5) [2]. До набору входили низка гетероцикцічних конденсованих моно- та біциклів, зокрема похідні птеридину, пурину, піримідину та фенотіазину, а також поліциклічні карбоцикли, такі як похідні дифенілу та циклопентанпергідрофенантрену.

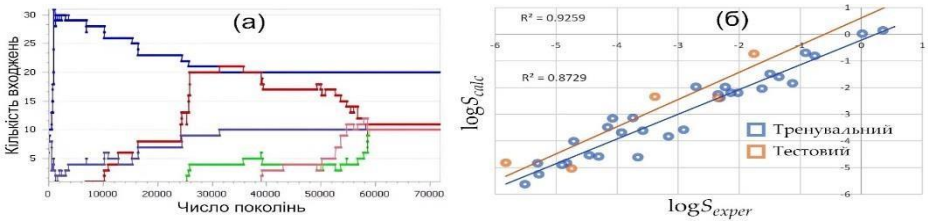
Для побудови емпіричних моделей розчинності, оптимізовані структури були імпортовані у програмний комплекс Materials Studio 2017. Використовуючи модуль QSAR, для цих структур були розраховані ряд дескрипторів, що налічували структурні та топологічні. Такі дескриптори мають переваги над квантово-хімічними за рахунок швидкості їх розрахунку, що потребує біля кількох секунд для звичайного персонального комп'ютера. Таким чином,

$$\log S_{calc} = 0.554 A\log P + 22.214\langle 2.632 - BIJX\rangle - 935.997\langle 2.659 - BIJY\rangle$$
$$911.890\langle 2.657 - BIJY\rangle + 3.456\langle 16.304 - SC2P\rangle$$
$$-23.472\langle 3.028 - \chi(1)VM\rangle - 3.112, \qquad (1)$$

одержана в рамках цієї роботи емпірична модель розчинності має такий вигляд (рівняння 1).

де AlogP – індекс ліпофільності, BIJX та BIJY – індекси Балабана, а χ(1)VM та SC2P – топологічні індекси молекулярної зв'язаності. Розрахунки цих індексів вимагають наявності спеціальних скриптів і проводяться автоматично в рамках програмного комплексу Materials Studio 2017.

Графік використання базисних функцій в ході еволюції зображений на рисунку 1а. Як можна бачити еволюція зайняла близько 70000 поколінь.



Причому деякі інформативно важливі дескриптори були знайдені лише після 40000 поколінь.

Рис. 1. Використання базисних функцій в ході еволюції (а), графік залежності розрахованих логарифмів розчинності від експериментальних (б)

Як слідує з рисунку 1б середньоквадратичне значення похибки (RMSE) для тестового набору становить 0.65 логарифмічних одиниць, а середнє значення модулів абсолютної похибки (MAE) становить 0.68 логарифмічних одиниць. Такі статистичні оцінки похибок свідчать до хороший рівень передбачення, які щоправда дещо вищі, аніж в оригінальній роботі [2], проте розроблена GFA модель має вигляд простого рівняння, що може бути використане для ручних розрахунків при наявності відповідних числових

значень дескрипторів. Крім того, одержана модель має лише 5 значень вхідних параметрів, що вказує на їх високу значущість, а отже і інформативність.

Тобто результати отримані у рамках цієї роботи є цілком порівняними з точністю результатів передових досліджень у цій сфері [2], і, більше того, розширення наборів даних може дозволити покращити ці результати у майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bergström, C.A.S., Larsson, P. Computational prediction of drug solubility in water-based systems: Qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development setting. Int. J. Pharm., 2018, Vol. 540, P. 185-193.
2. Huuskonen, J., Salo, M., Taskinen, J. Aqueous Solubility Prediction of Drugs Based on Molecular Topology and Neural Network Modeling, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1998, Vol. 38, P. 450-456.
3. Rogers, D. Genetic function approximation: evolutionary construction of novel, interpretable, nonlinear models of experimental data. Rational Drug Design. 1999. P. 163-189.

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕНЯ НАУКИ БІОЛОГІЇ. ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Вісич Д. М., студент

Шило Л. О., студент

Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка

Що таке нейродегенеративні захворювання?

Нейродегенеративні захворювання-це група патологій, що виникають внаслідок втрати функціональних здібностей нервової системи і загибелі нейронів. Розглянкмо хворобу Паркінсона-це хронічне прогресуюче захворювання