

Свитанько Игорь Валентинович

Моделирование в направленном синтезе веществ с заданными свойствами

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

22 февраля 2018 года

Дата приема к защите

01 марта 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

<http://vak.ed.gov.ru>

05 марта 2018 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

на правах рукописи



**СВИТАНЬКО
ИГОРЬ ВАЛЕНТИНОВИЧ**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ
ВЕЩЕСТВ С ЗАДАНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва, 2018

Работа выполнена в Лаборатории математической химии
и компьютерного синтеза (№44)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

ОФИЦИАЛЬНЫЕ
ОППОНЕНТЫ:

Белоконь Юрий Николаевич

Профессор, доктор химических наук, Главный научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Вацадзе Сергей Зурабович

Профессор РАН, доктор химических наук, Профессор кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Формановский Андрей Альфредович

Доктор химических наук, заведующий лабораторией органического синтеза ФГБУН Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

Защита состоится "13" июня 2018 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан « » апреля 2018 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01

Профессор РАН, доктор химических наук

 А.Д. Дильман

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Важнейшей фундаментальной проблемой в области органического синтеза является поиск подходов к рациональному планированию работ, который, в принципе, может быть достигнут посредством кардинального изменения логики синтеза веществ с заранее заданными свойствами.

Направленный синтез соединений с заданными параметрами в большинстве случаев происходит по схеме компьютерной или синтетической проверки свойств потенциально активных структур. Используя такую схему, сложно проектировать действительно новые вещества, поскольку проверяемые структуры заведомо ограничены предпочтениями синтетика. В лучшем случае такое моделирование покажет направление модификации предложенных структур для большего соответствия заданному свойству, а их проверка представляет собой массивированный «слепой» эксперимент. Получение нужного соединения связано, таким образом, с многократным увеличением временных и ресурсных затрат.

Принципиально новые подходы к синтезу практически важных веществ с заранее заданными свойствами могут быть основаны на предварительном компьютерном молекулярном дизайне, с последующим синтезом потенциально активных структур, испытанием их специфических свойств и разработкой оптимальных методологий, обеспечивающих внедрение такого алгоритма в практику органического синтеза. Таким образом, решение проблемы предварительного прогнозирования синтезируемых практически важных соединений с заранее заданными свойствами, а именно, развитие уже существующих теоретических подходов к моделированию и их применение к направленному синтезу в органической химии и био-, гомогенном и гетерогенном катализе является чрезвычайно **актуальной задачей**.

Базовым принципом предлагаемого в настоящей работе подхода является неразрывная связь *априорного предварительного моделирования* структуры для синтеза соединений с заданными свойствами и последующего *экспериментального подтверждения* предсказанных свойств, что позволяет экономить временные и материальные ресурсы, избегая проведения избыточного количества трудоемких экспериментов. При этом существенную роль играет надежность используемых теоретических подходов и их соответствие поставленной задаче.

Целью настоящей работы является разработка принципиально новых подходов к направленному синтезу биологически активных соединений и продуктов каталитических превращений с заранее заданными свойствами на основе предварительного молекулярного дизайна. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

1. Разработать более точные по сравнению с существующими методы компьютерного молекулярного моделирования целевых продуктов, промежуточных соединений и механизмов реакций, и применить их в направленном органическом синтезе.
2. Предварительно, до какого-либо химического эксперимента, на основе разработанных методов молекулярного моделирования определить строение необходимого продукта, а также вид и степень его активности.
3. Подтвердить корректность постулируемой методологии направленного синтеза, экспериментально оценив свойства синтезированных целевых структур на наличие заданного вида активности.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Построена универсальная система вычислительных методов, обеспечивающих расчет энергии комплекса либо переходного состояния реакции, и позволяющая на основании этих данных построить модельную структуру (либо определить механизм и, соответственно, направление течения реакции) для направленного синтеза соединений с заранее заданными свойствами.

В процессе алгоритмизации системы вычислительных методов использованы новые, усовершенствованные алгоритмы моделирования потенциально активного вещества: методы описания и сравнения молекулярной электростатической поверхности; классический докинг расширен конформационной фильтрацией, учетом растворителя и динамической составляющей, позволяющей верифицировать механизм реакции образования целевого продукта; осуществлен переход к квантово-химическим расчетам в определении энергетике переходных состояний, что впервые позволило распространить моделирование биологически активных соединений на каталитический синтез и найти подходы к моделированию гетерогенного катализа.

Показано, что предварительное моделирование веществ с заданной активностью, а также моделирование процессов, приводящих к таким веществам, способно

существенно сократить количество «слепых» экспериментов, активность продуктов которых заранее неизвестна, за счет синтеза только смоделированных структур, с высокой вероятностью обладающих такой активностью. Одновременно сокращается ресурсоемкость синтеза и анализа (особенно испытаний биологической активности) продуктов.

Направленным синтезом получены вещества с заданной активностью, проявившие в валидирующем эксперименте предсказанные свойства. Этим доказана эффективность разработанных расчетных методов в связке структура–активность продуктов органического синтеза. В целом, в результате проведенных исследований предложен новый подход к повышению степени предсказуемости синтеза – получение конечного продукта быстрее, меньшими усилиями и с меньшими затратами – принципиальная инновация и до сих пор полностью не решенная глобальная экономическая и методологическая задача синтетической химии.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, планировании вычислительных и проведении химических экспериментов, обработке, интерпретации и обобщении экспериментальных результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Зырянов И.Л., 1995 г.), подготовлены и защищены две дипломные работы.

Публикация и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 4 главы в книгах и получено 1 авторское свидетельство на изобретение. Результаты работы были представлены автором в виде устных и приглашенных докладов на 1 российской и 9 международных научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 311 страницах и включает 43 схемы, 25 таблиц и 61 рисунок. Работа состоит из введения; обзора литературы; обсуждения результатов, включающего схемы ключевых синтезов; экспериментальной части, включающей вычислительный эксперимент и схемы вспомогательных синтезов; заключения (выводов) и списка литературы (501 наименование). Обзор литературы посвящен известным подходам к моделированию структур для направленного синтеза биологически активных веществ, включая душистые вещества, бициклические бис-

мочевины (ББМ) и ингибиторы протеинкиназ, расчетам механизмов реакций и продуктов в направленном каталитическом синтезе.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

- Создание математической модели 3D-QSAR; определение связи структура–свойства для соединений с амбровым и мускусным запахом, нейротропной активности бициклических бис-мочевин (ББМ); моделирование структур активных соединений и их направленный синтез.
- Моделирование взаимодействия биологически активного вещества с терапевтической мишенью (с усовершенствованием методов от классического докинга статических комплексов до квантово-механических методов моделирования, в том числе переходных состояний) для ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы-1 (ПАРП1, PARP1) и ряда протеинкиназ. Синтез и биологические испытания полученных соединений – перспективных противораковых препаратов.
- Моделирование механизма реакции и состава продуктов в органическом катализе (индуцированный асимметрический синтез, металлокомплексный катализ, подходы к гетерогенному катализу, биокатализу в живой природе).

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – академику О.М. Нефедову и своим соавторам – к.х.н. Г.Г. Чилову, М.Г. Медведеву, к.х.н. Ф.Н. Новикову, к.х.н. О.В. Строганову, к.х.н. В.С. Стройлову, д.х.н. М.И. Кумскову, к.ф-м.н. Е.И. Прохорову, к.х.н. И.С. Бушмаринову, к.х.н. Г.А. Газиевой, И.Ю. Титову; а также к.х.н. Т.В. Ракитиной, к.х.н. А.В. Липкину, д.б.н. С.Н. Ходыревой, д.х.н. О.Л. Лаврик, к.х.н. А.Л. Захаренко, к.б.н. М.В. Сухановой – коллегам, выполнившим сложные эксперименты по испытаниям свойств биологически активных веществ.

Основное содержание работы

1. Этапы оптимизации моделирования направленного синтеза

Последовательность действий в рамках алгоритма моделирования активных структур соответствует увеличению точности математического и физического (пространственного) представления отдельных молекул и молекулярных комплексов.

Принципиальное отличие методов поиска потенциально активных структур для последующего направленного синтеза этих соединений состоит в различных подходах к моделированию их активности.

Вариант 1. В распоряжении исследователя *нет никаких экспериментальных данных о механизме* (или хотя бы о структуре обоих составляющих – активного вещества и мишени) *проявления искомой активности*. В этом случае исследователь не может сформировать физическую картину связывания активной структуры и мишени, взаимодействие с которой индуцирует эту активность. Остается формализовать структурную информацию о соединениях, достоверно проявляющих искомую активность, и найти общие для всей выборки черты, отвечающие за это свойство.

Методы, основанные на формализации структурной информации молекул (без учета структуры мишени), в литературе принято называть QSAR/QSPR (Quantitative Structure–Activity Relationship/Quantitative Structure–Property Relationship).

Классический 3D-QSAR оперирует жесткими каркасами структур, описываемых либо одномерными матрицами связности, либо двумерными отрезками/треугольниками, прилегающими к 3D-молекулярной поверхности. Во всех случаях описание представляет собой дискретный граф, каждый элемент («ключевая точка») которого обладает координатой и каким-либо свойством (в нашем случае – зарядом). Ключевые точки могут быть привязаны к атомам, а могут располагаться, например, на молекулярной электростатической поверхности (МЭП), облегающей молекулу. Расчет модели заключается в нахождении общих характеристик обучающей выборки структур, описанных одинаковым образом.

Такое сравнение пространственных дискретных графов является задачей топологии, математической статистики, а в прикладном аспекте – QSAR в химии. На первом этапе был осуществлен последовательный переход от сравнения точечного и/или двумерного (дискретного в любом случае) описания замкнутой (3D) поверхности к работе в нечеткой логической системе сравнения молекул с элементами машинного обучения,

т.е. от дискретных описаний поверхности молекул к функционально-непрерывным (*этап прогресса моделирования 1*).

Вариант 2. На следующем этапе исследований для отдельных видов активности появилась технологическая возможность прогнозирования не на основе обучающей выборки соединений, обладающих искомым свойством, а на основе моделирования физического контакта *молекулы активного вещества* (называемой в общем случае лигандом) и *молекулой с экспериментально определенной структурой*, в общем случае называемой *мишенью* (*этап 2, молекулярный докинг*). Это может быть белок, ответственный за какое-то конкретное заболевание, либо другая мишень фиксированной известной структуры, чувствительная к молекуле лиганда, либо катализатор, селективно координирующийся с лигандом. Зная механизм такой статической координации, мы можем прогнозировать состав продуктов реакции, частью которой является образование комплекса лиганд–мишень.

Но *этап 2* (молекулярный докинг) также обладает характерным недостатком – расчет ведется по взаимодействию двух (или нескольких) объектов, и к проблеме *этапа 1* (жесткость структур для методов 3D-QSAR) добавляются следующие:

а) неизвестно, в какой из конформаций взаимодействуют конформационно-лабильный лиганд (а в биологически активных структурах других практически не существует);
б) как мишень, так и система лиганд–мишень находятся не в вакууме, а в растворе, и растворитель существенным (часто решающим) образом влияет на прочность связывания в этой системе. Из чего следует, что появляются:

- необходимость конформационной фильтрации (дополнительно к *этапу 2*). Назовем – *этап 3*;
- учет влияния молекул растворителя на прочность связывания лиганд–мишень, т.е. существенное усложнение системы уже не двух объектов, а столько, сколько позволят используемые вычислительные мощности; *этап 4*.

Как упомянуто выше, докинг как система расчета энергии комплекса лиганд–мишень статична. Расчет ведется по фиксированным во времени комплексам лиганд–мишень простым суммированием энергий взаимодействия связей, диполей, функциональных структурных фрагментов, энергии несвязывающих взаимодействий и т.д. Априори при этом, как и в классическом QSAR, принимается, что скорость-определяющая стадия реакции – это и есть координация молекул в комплекс, а конформация

лиганда, которую учитываем в расчетах, выбирается по минимуму относительной энергии, что, в силу множественности конформаций и легкости переходов между ними, далеко не всегда соответствует истине. Поэтому, чтобы корректно рассчитать энергию связывания молекул в комплекс, на *этапах 1–3* исследователи обычно занимаются перебором всех возможных пространственных конформаций – как лиганда, так и (если это возможно) мишени. В сочетании с необходимостью увеличения числа объектов на **этапе 4** это заводит как статический QSAR, так и статический/дискретный (без учета динамики процесса координации с суммированием точечных энергий взаимодействия) докинг в тупик неограниченного увеличения вычислительных потребностей.

Однако, уже на *этапе 3* можно применить известный метод, называемый FEP/ВСЭ (Free Energy Perturbation, Возмущение Свободной Энергии), в котором происходит переход от простой суммы энергий дискретных взаимодействий докинга к некоторому обобществлению расчетов по системе в целом. Появляется возможность юстировать систему в координатах «свободная энергия–молекулярно-механические или полуэмпирические параметры–конформационные переходы лиганда и мишени» как отдельно, так и в комплексе лиганд–мишень, и вычленить локальные энергетические минимумы в полученной кривой ее потенциальной энергии. Это будет означать, что мы провели конформационную фильтрацию, т.е. выяснили, в какой конформации лиганд взаимодействует с мишенью (такой комплекс будет минимальным по потенциальной энергии).

Примененный на *этапе 3* метод отличается тем, что количество учитываемых при расчетах элементов системы (элементов молекулярного графа), не обязательно состоящих из одной (двух, трех) молекул или молекулярных комплексов, ограничено только вычислительной мощностью оборудования, и таким образом можно ввести в систему молекулы растворителя, т.е. при помощи ВСЭ решить проблему *этапа 4*.

При моделировании как биологической, так и другой активности необходимо понять (и оцифровать) природу и энергетику скорость-определяющей стадии процесса, которой, в основной массе каталитических (и биокаталитических, в том числе, т.е. координации биологически активного вещества на мишени) реакций, является временной профиль энергии образования и распада каталитического комплекса. Естественно, обязательно при этом рассмотрение всех конформационных переходов и возможных вариантов распределения зарядовой плотности образующихся переходных состояний.

Для моделирования переходных состояний необходим переход от стандартно используемой молекулярной динамики к методам квантовой химии; от дискретного рассмотрения комплексов в энергетических минимумах к непрерывному моделированию профиля относительной энергии системы в зависимости от энергетической и пространственной лабильности всех ее элементов, включая растворитель (*этап 5*).

И, что существенно в методологическом плане, – как докинг в варианте FEP/BCЭ, так и моделирование переходных состояний с применением квантово-механических методов оперируют энергетическими параметрами, т.е. для метода не имеет значения, какие структуры мы вводим в расчет молекулярной системы. Помимо моделирования биологической активности (комплементарности лекарства и терапевтической мишени) можно оперировать такими энергетическими взаимодействиями ближнего порядка, как, например, катализатора и реагирующих веществ в каталитическом синтезе, в том числе с учетом влияния растворителя. При этом катализатор, в простейшем случае вида «single-atom» (т.е. расчет ведется по одноатомному каталитическому центру), может быть и гетерогенным.

Соответственно, объекты исследований в моделировании направленного синтеза могут быть как биологически активными веществами, так и продуктами каталитических превращений, в том числе превращений в асимметрическом синтезе с оптически активным индуктором; происходящими как в растворе, так и на поверхности. Выбор объектов исследований ограничивается только полнотой информации о структуре координирующихся (или реагирующих через стадию координации) субстратов.

2. Направления и объекты исследований

Для выполнения поставленной задачи были взяты три основных направления исследований:

а) Направленный синтез биологически активных соединений, т.е. либо статистическое моделирование 3D-QSAR, либо расчет координации лигандов на биологической мишени; построение модельной структуры, по результатам расчетов обладающей заданными свойствами, синтез и проверка заданной активности полученных веществ.

б) Расчет продуктов гомогенного катализа, т.е. расчет координации лигандов на гомогенном катализаторе в растворе либо расчет каталитического переходного состояния, и прогнозирование продуктов реакции с требуемыми свойствами.

в) Подходы к моделированию гетерогенного катализа, т.е. начальный этап

аналогичных пункту б) расчетов гетерогенной каталитической системы.

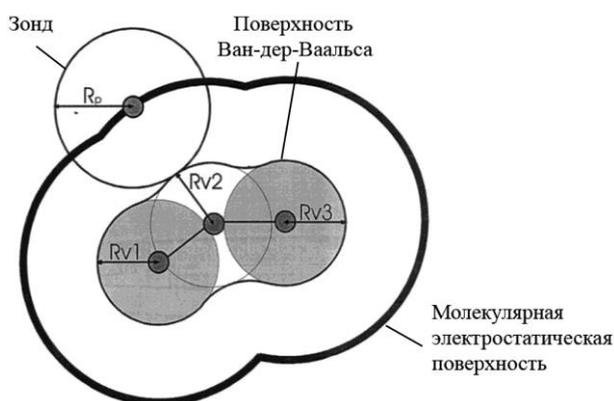
Все три направления используют общие математические и компьютерные принципы моделирования для построения потенциально активной структуры и ее последующего синтеза. Направленный синтез соединений, смоделированных этими методами, призван валидировать эффективность прогнозирования, а объекты исследований для направленного синтеза выбраны по признаку практической важности. Такая методологическая связность объясняет соединение разнородных объектов в одной работе.

3. Этап 1, моделирование методами 3D-QSAR

Оперирование реальными физическими объектами при моделировании взаимодействия молекул началось в нашей стране в 1989 г. по инициативе Н.С. Зефирова, что было рождением 3D-QSAR и молекулярного моделирования в нашей стране.

Наша работа в этой области базируется на принципе первичности электростатического взаимодействия молекул перед геометрическими соответствиями «ключ-замок», т.е. на утверждении, что при моделировании комплекса лиганд-мишень необходимо в первую очередь учитывать пространственную электростатическую комплементарность двух (или нескольких) молекул, либо молекул и рецепторов (дальнейшее). Для этой цели необходимо рассчитать 3D-параметр – поверхность скалярного среза электростатического поля, генерируемую молекулой в целом на расстоянии Ван-дер-Ваальсова либо ковалентного радиуса. Построить ее можно, обойдя сферой радиусом атома водорода молекулу, как показано на Рисунке 1. Назовем полученный двухпараметрический (параметр 1 – координата, параметр 2 – электростатический потенциал) массив точек молекулярной электростатической поверхностью (МЭП).

Рисунок 1. Построение молекулярной электростатической поверхности



Анализ обоих параметров МЭП (координаты и распределение электростатического потенциала на ней) – это база для нахождения закономерностей, общих для МЭП обучающей выборки молекул, обладающих одним и тем же видом активности. Выявленные статистическими методами закономерности и будут представлять математическую (*не* физическую) модель вида активности.

Важно в этой связи отметить, что подобные электрические поля могут быть созданы молекулами, различающимися по структуре и по типу атомов, из которых они состоят. Соответственно, одинаковые свойства, в парадигме такой логики, могут быть присущи существенно отличающимся по структуре молекулам.

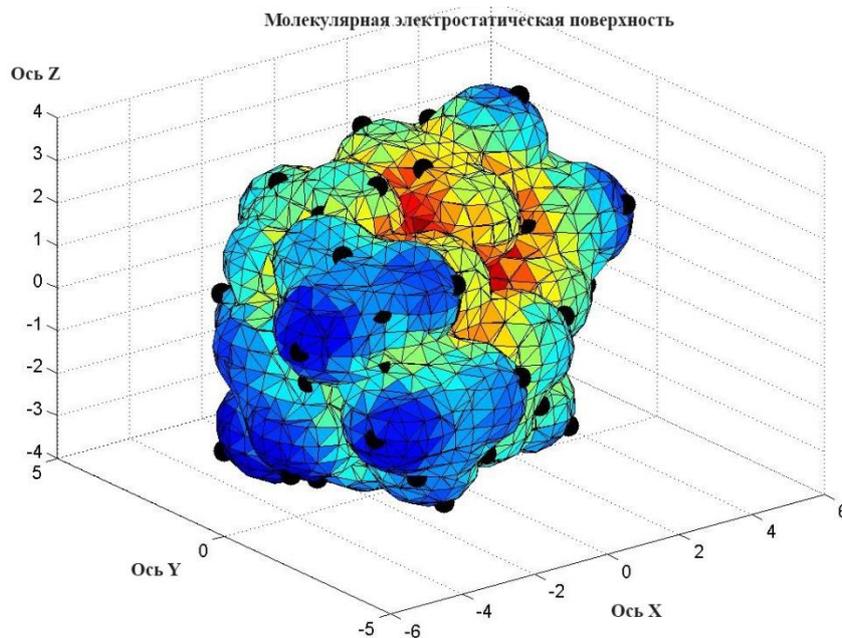
Описание МЭП в наших исследованиях прогрессировало от дискретного планарного (точки, отрезки, треугольники) до интегрального (функция).

Прогресс в описании:

- переход от регулярного числового массива точек на поверхности МЭП к описанию только ключевых точек (Рисунок 2), находящихся на экстремумах этой поверхности, с сохранением второго параметра – заряда точки;

- описание поверхности касательными двумерными геометрическими фигурами. Улучшает степень точности описания, покрывая большие площади МЭП.

Рисунок 2. Распределение ключевых точек МЭП



- наконец, переход от сравнения числовых массивов точек МЭП (дискретного описания) к теории распознавания образов, с учетом влияния соседних пар, троек ключевых точек, с построением МЭП непрерывного (интегрального) вида.

Современная теория распознавания образов использует для сравнения МЭП различных молекул нечеткую логику и элементы машинного обучения с обратной связью.

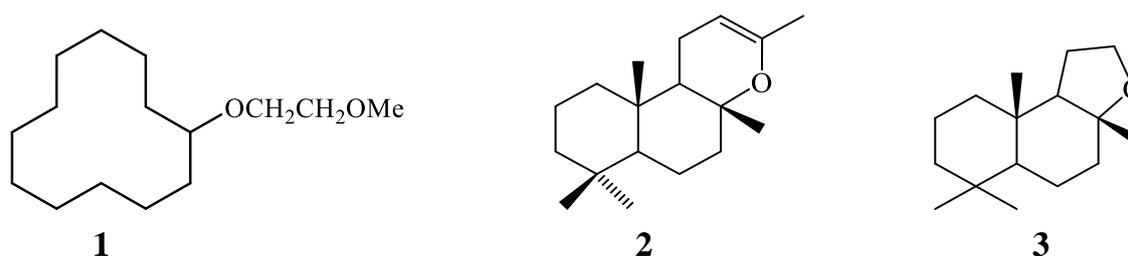
3.1. Моделирование и синтез душистых веществ методами 3D-QSAR

В качестве первичных объектов исследований 3D-QSAR были выбраны душистые вещества, обладающие запахом амбры и мускуса. Этот выбор обусловлен жесткостью большинства структур обучающей выборки, что снижает фактор неопределенности, вносимый в модель конформационной лабильностью. Кроме того, в отличие от лекарственных кандидатов, душистые вещества не требуют сложного аналитического оборудования для анализа, а именно амбровый и мускусный запахи являются наиболее характерными в эмпирической идентификации.

3.1.1. Моделирование амбрового запаха

В процессе прогнозирования амбрового запаха мы получили модель, корректно описывающую контрольную выборку, а также как активные два известных вещества с амбровым запахом – амбролигнан **1** и оксид склареола **2**. Другие модели, построенные на базе QSAR, оказались неэффективными в предсказании запаха этих соединений.

Рисунок 3. Структуры душистых веществ с амбровым запахом



Наша модель хорошо описывает оба эти вещества (соединение **1** – в наиболее энергетически выгодной конформации), на 85 и 79% соответствия.

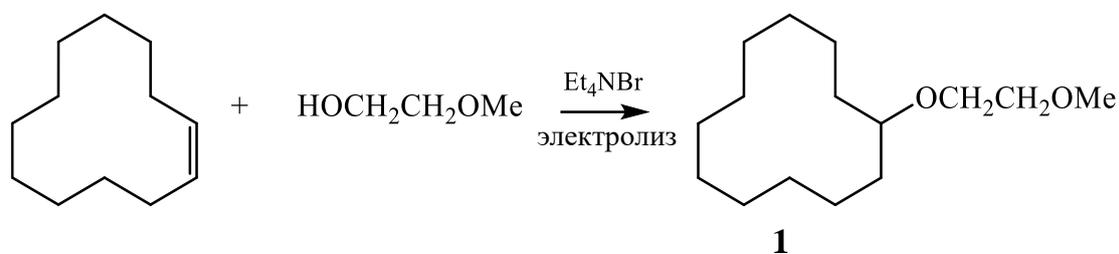
Когда мы конструировали модель амбрового запаха (начало 1990-х), текущая задача состояла не столько в нахождении новых, патентно чистых веществ, обладающих данным свойством, сколько в максимально простом синтезе уже известных соединений, имеющих промышленное значение. К тому моменту был запрещен отлов кашалотов и прекратились поставки животной амбры, а основным применяемым веществом с амбровым запахом стал синтетический амброксид **3**.

Известный метод получения амброксида включает четырехстадийное окислительное расщепление склареола, продукта экстракции растительного сырья. Нам удалось сократить этот процесс до одной стадии и получить соединение **3** в смеси с соединением **2** прямым электрохимическим окислением склареола.

Важен также упомянутый выше амбролигнан **1**, более дешевый, чем амброксид, заменитель натуральной амбры, активно используемый в амбровых композициях в настоящее время.

Мы синтезировали амбролигнан **1** в одну стадию электрокаталитическим присоединением метилцеллозоля к циклододецену в присутствии каталитических количеств Et_4NBr (Схема 1).

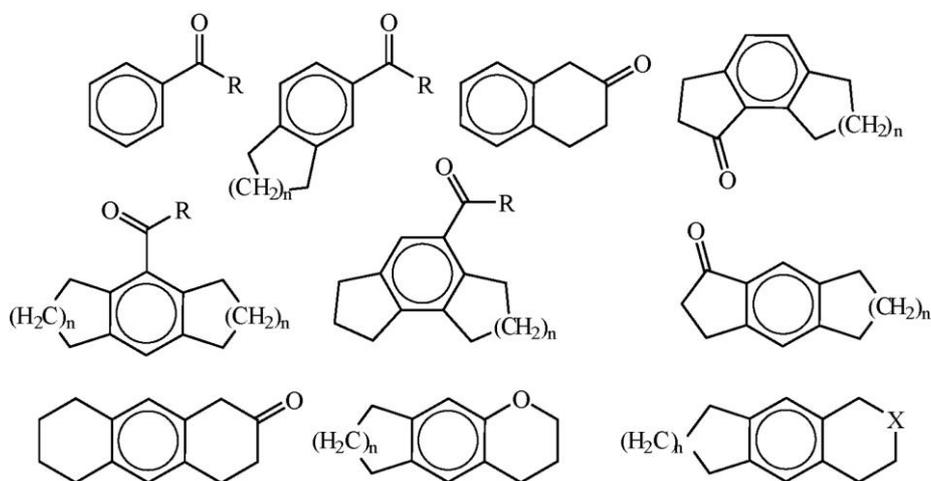
Схема 1. Электрокаталитическое получение амбролигнана



3.1.2. Моделирование мускусного запаха

Для QSAR была выбрана обучающая выборка из 110 соединений, 35 из которых обладают выраженным мускусным запахом, остальные – не обладают (Рисунок 4).

Рисунок 4. Примеры обладающих и не обладающих мускусным запахом соединений, использованных в обучающей выборке



$n=5,6$; $R = \text{H, Alk, NO}_2, \text{OAlk, Hal, CHO, C(O)Alk, CN, C(O)Hal}$; $X = \text{O, NH}$

Для каждой молекулы, включенной в набор, выполняли оптимизацию геометрии, состоящую из двух этапов: начальная оптимизация методами молекулярной механики и конечной оптимизации полуэмпирическими методами.

Каждая молекула была окружена покрывающей поверхностью с использованием сферы радиусом 1,5Å. Поверхность классифицировалась точками, расположенными так, что расстояние между ближайшими соседями составляло 0,2Å (эмпирический выбор). Значение потенциала рассчитывалось для каждой точки поверхности. Были найдены точки, где потенциал имеет минимальные и максимальные значения, как в самой точке, так и в ближайших соседях. Набор таких ключевых точек для каждой молекулы использовался для представления формы МЭП.

Для каждой молекулы был построен набор парных дескрипторов типа (E1,E2,R)N, где E1 и E2 – номер интервалов диапазона точек МЭП для первой и второй точек представления в паре; R – количество интервалов в диапазоне между точками представления; и N – частотность данного дескриптора для молекулы.

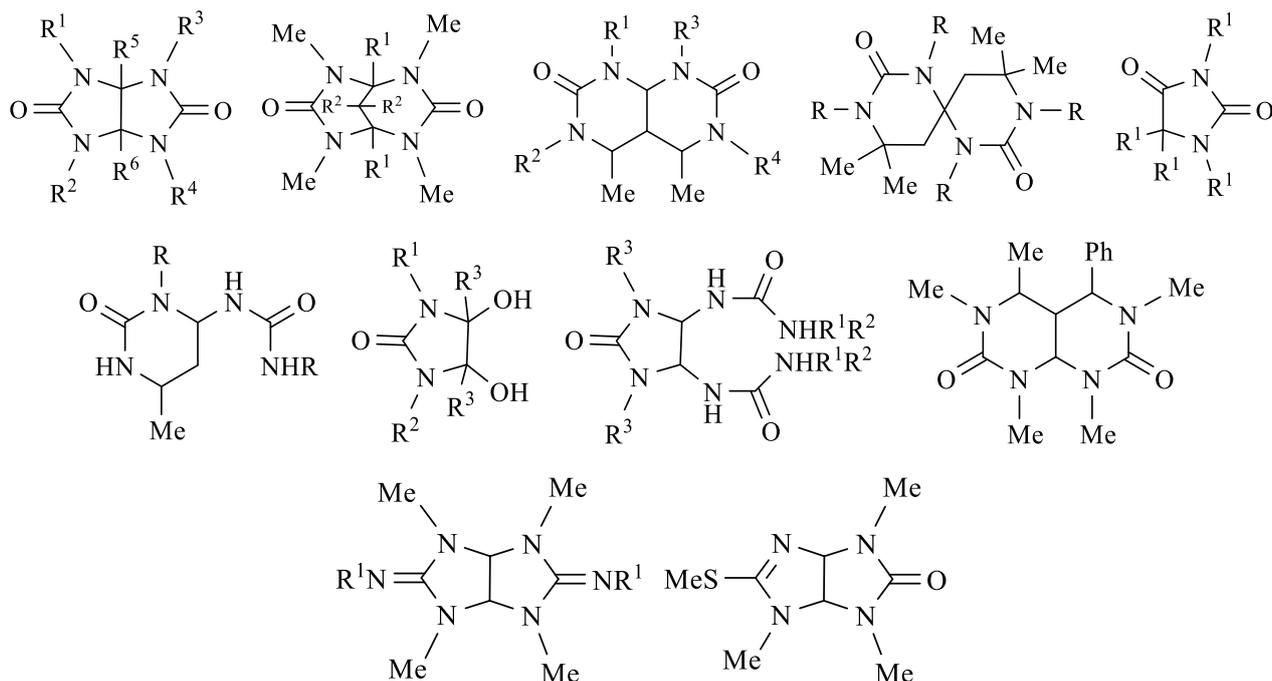
По результатам исследований мускусный запах определялся с 98%-ной вероятностью 24 дескрипторами, включавшими и геометрические, и электростатические параметры МЭП. Определение только по геометрическим параметрам давало существенно худший результат.

3.2. Моделирование биологической активности бициклических бис-мочевин (ББМ)

В конце 70-х годов исследователи из Института органической химии им. Н.Д. Зелинского СССР и Казанского медицинского института обнаружили новый класс соединений, обладающих нейротропной активностью, а именно, конденсированные насыщенные бициклические бис-мочевины (ББМ). С тех пор синтезированы многие ББМ и их гетероаналоги. Зависимость активности этих соединений от их структуры до сих пор была определена только эмпирически.

Нами построена математическая модель нейротропной активности ББМ на основе расчетов электростатического потенциала молекул соединений, обладающих активностью такого типа. Описанную в п. 2.1. методику использовали для выявления взаимосвязи структура–нейротропная активность соединений, содержащих мочевины, гуанидин или сульфониламидные фрагменты (Рисунок 5).

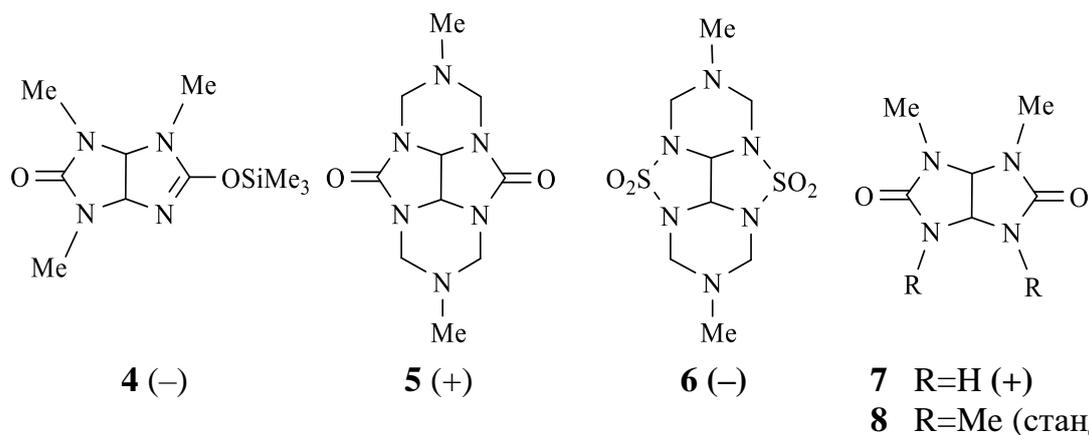
Рисунок 5. Структуры обучающей выборки ББМ



$R^1-R^6 = H, Me, Et, Pr^n, Pr^i, Bu^n, Ph, CH_2OMe, CH_2OH$ и CH_2CH_2OH

Использовали обучающую выборку из 47 соединений, девять из которых обладают выраженной активностью, 26 соединений неактивны, а остальные 12 соединений имеют промежуточную активность. Получили несколько моделей, включающие от 16 до 24 дескрипторов, в совокупности описывающих 97% веществ контрольной выборки. Модель проверена на потенциально активных веществах (Рисунок 6).

Рисунок 6. Модельные структуры 4–7 для последующего направленного синтеза, (+) и (–) – прогнозируемая в расчетах активность



Стандарт 8: мебикар, тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион.

Последующий синтез всех четырех структур показал, что отнесение сделано корректно, и структуры 5 и 7 показали активность около 70 и 80% по сравнению со стандартом 8. Структуры 4 и 6 оказались неактивны, как и показали расчеты.

4. *Этап 2. Докинг, расчет суммы дискретных взаимодействий*

Подготовка и валидация полноатомных моделей структур терапевтических мишеней в части данной работы, посвященной взаимодействиям, описываемым классическим докингом, производились с помощью программного пакета Lead Finder, разработанного в нашей лаборатории в ИОХ РАН.

Методы виртуального скрининга библиотек химических соединений реализованы также при помощи программного пакета Lead Finder.

Процесс фильтрации данных, предоставляемых библиотеками химических структур, синтетически доступных в выбранном классе соединений, включает:

- классический QSAR, регрессионный анализ;
- байесова статистика (фильтрация);
- группировка по степени связывания и другим параметрам;
- нейронные сети (аналитическая обработка);
- дерево решений.

На основании виртуального скрининга библиотек относительно выбранных мишеней отбираются соединения, обладающие наибольшей потенциальной активностью для каждой мишени. Ранжирование соединений по потенциальной активности (прочности комплекса с мишенью) производится на основании специально разработанной экспертной системы. Для каждой (найденной методом молекулярного докинга) структуры комплекса белок–лиганд экспертная система определяет вероятность образования такого комплекса.

Экспертная система включает две численных оценки:

а) значение дополнительной скоринговой функции (функция, оптимального представляющая суммарную энергию внутримолекулярных взаимодействий), приписывающую действительное число – аналог энергии связывания – каждому комплексу белок–лиганд;

б) значение дискретной функции, определяющей, является ли данное соединение истинно активным, или ложно активным.

Новыми, по сравнению с общепринятыми методиками, подходами в рамках осуществленной последовательности действий, являются:

а) тренировка дополнительной скоринговой функции на рядах известных активных соединений для каждой мишени. Тренировка дополнительной скоринговой

функции для отсева ложноположительных предсказаний также была апробирована на примере одного фермента.

б) создание так называемых структурных фильтров – структурных критериев образования комплексов белок–лиганд для каждой выбранной мишени. Метод применения структурных фильтров для многократного повышения точности виртуального скрининга был апробирован на примере нескольких терапевтических мишеней.

Совмещение обоих подходов, в сочетании с наиболее точным из доступных на сегодняшний день методов молекулярного докинга (по результатам конкурсов Американского химического общества, Lead Finder в 2010–2012 гг. занимал 1–3 места среди всех известных систем в комплексном тесте прогнозирования биологической активности), продемонстрировало ожидаемо высокие результаты.

4.1. Ингибиторы PARP1, определенные на базе классического докинга

Поли(АДФ-рибозо)полимераза-1 (PARP1, PARP1) – фермент, который, локализуясь в ядре клетки, катализирует поли-АДФ-рибозилирование белков. Ковалентная модификация PARP1 регулирует активность белков, участвующих в регенерации повреждений ДНК и поддержании стабильности генома, транскрипции генов, пролиферации и дифференцирования клеток и других процессов таким образом, что подавление действия PARP1, т.е. подавление репарации и механизмов выживания раковых клеток в ходе химио- и радиотерапии, является перспективной стратегией для лечения рака.

Профилактика некроза, вызванного сокращением ресурсов NAD⁺, которую необходимо проводить при инфаркте миокарда и других патофизиологических состояниях, является еще одним терапевтическим применением ингибиторов PARP. Наконец, ингибирование PARP1 стимулирует транскрипцию провоспалительных генов, что может быть полезным в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Известны восемь ингибиторов PARP1, прошедшие клинические испытания – как монотерапевтические препараты, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Однако, безопасность длительного использования этих соединений не подтверждена, поэтому возникает необходимость в создании широкого спектра новых ингибиторов PARP1.

Мы использовали высокопроизводительный виртуальный скрининг библиотеки фрагментов для поиска новых ингибиторов ПАРП1. Скрининг фрагментов – это принцип рационального дизайна лекарственных средств в *этапе 3* (дискретный докинг), когда комплементарные связывающие фрагменты отбираются из библиотеки низкомолекулярных соединений с молярной массой 150–300, а затем энергия связывания усиливается путем модификации или добавления дополнительных фрагментов.

Найденная виртуальным скринингом в библиотеках фрагментов структура ингибитора ПАРП1 **9** (Рисунок 7(a)) характеризуется корреляционными водородными связями между карбонильной и NH группами пиримидинового кольца и остатком G863. Остаток G863 не изменяется в различных изоформах ПАРП; он входит в набор структурных фильтров, описывающих каталитически активный участок. Однако, остаток S864 при координации с соединением **9** занят молекулой воды, а при координации со структурой **14** (Рисунок 7(b)) – функциональной группой ингибитора, что повышает прочность связывания соединения **14** и ПАРП1 по сравнению с **9**.

Синтез комплементарных модельных структур (как найденной в библиотеке структур, так и смоделированных) показан на Схеме 2.

Рисунок 7. Координация ПАРП1 (a): с модельной структурой **9**, найденной по результатам скрининга (черная сфера – молекула воды); (b): со структурой **14**, где связанная молекула воды замещена на аминокгруппу из соединения **14**

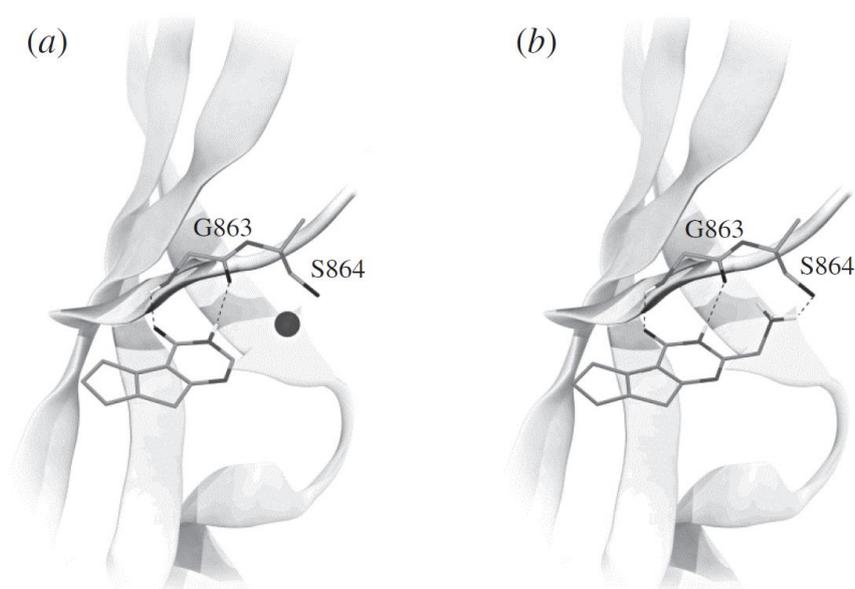
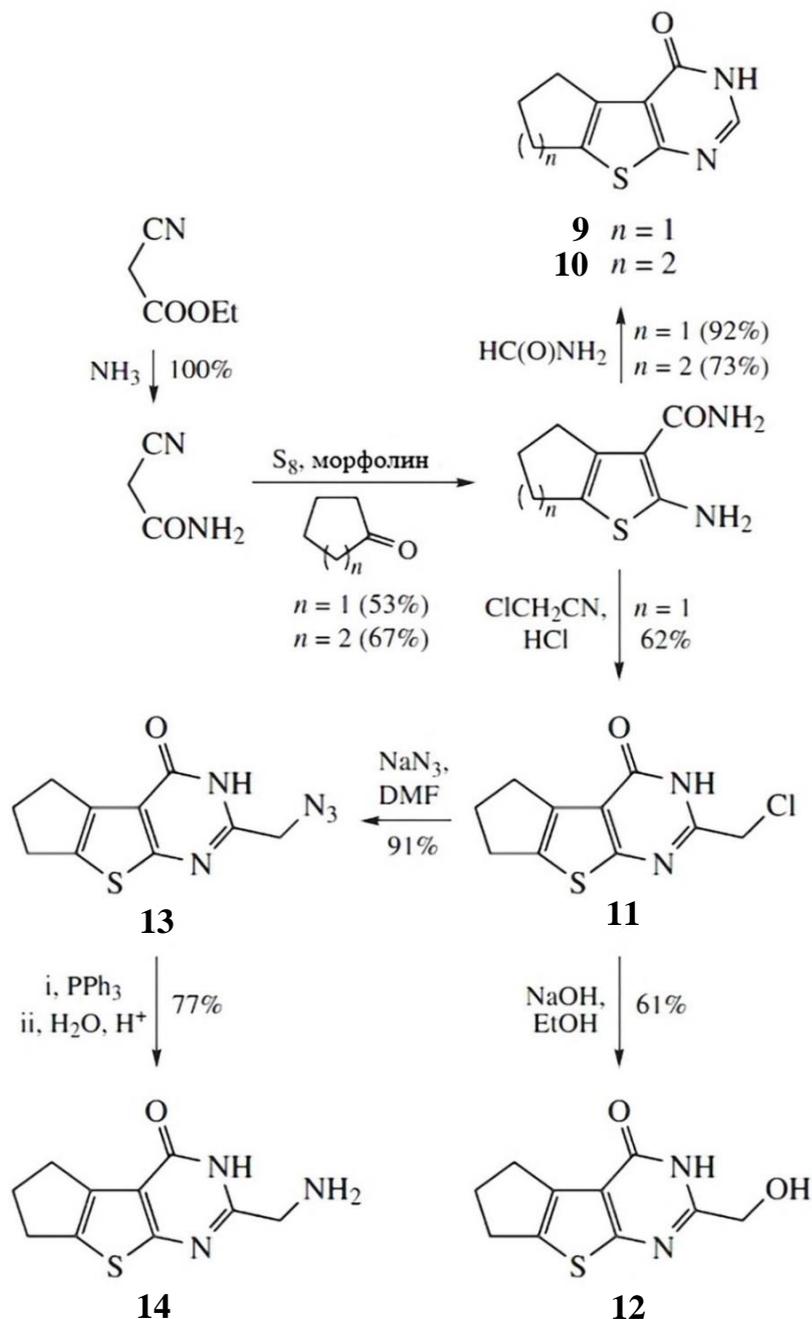


Схема 2. Синтез модельных ингибиторов ПАРП1



Экспериментальные измерения активности синтезированных соединений – ингибиторов ПАРП1 – показали, что примененный метод моделирования с виртуальной модификацией структуры, найденной в библиотеках структур, эффективен. Было экспериментально показано, что структурно настроенные ингибиторы активнее исходных, найденных в библиотеке структур (Таблица 1).

Таблица 1. Новые ингибиторы ПАРП1

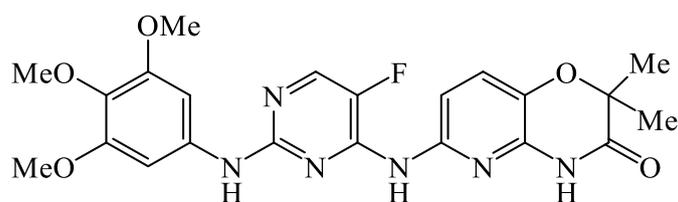
Соединение	IC ₅₀ ^a /мкМ	K _i ^b /мкМ
9	16	1,21
10	160	12,3
11	47	3,6
12	27	2,1
13	26	2,0
14	12	0,9

^a Экспериментально определенные значения IC₅₀ (доверительный интервал – 95%).

^b Экспериментальные значения K_i, рассчитанные из значений IC₅₀.

4.2. Ингибиторы Syc-киназы, найденные с помощью докинга

Ингибиторы протеинкиназ получили наибольшее распространение среди новых лекарственных препаратов в последние 5–7 лет. Ингибиторы Syc-киназы являются эффективными средствами для лечения различных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Кроме того, поскольку активность Syc-киназы является критичной для созревания В-лимфоцитов (тип лимфоцитов, обеспечивающий гуморальный иммунитет), ингибитор Syc-киназы дозозависимо ингибирует пролиферацию нескольких линий клеток неходжкинской лимфомы (НХЛ) – злокачественного увеличения лимфатических узлов, вызванного внешним воздействием (вирусы, канцерогены, ионизирующая радиация) либо иммунными факторами (в том числе аутоиммунными заболеваниями). Препарат сравнения – R-406 (**15**), (активный метаболит) с подтвержденной активностью в лечении ревматоидного артрита. Как и все существующие ингибиторы Syc-киназы, имеет существенные побочные эффекты, связанные с неселективным связыванием, опасные для жизни. Таким образом, существует актуальная задача синтеза более селективных ингибиторов Syc-киназы.

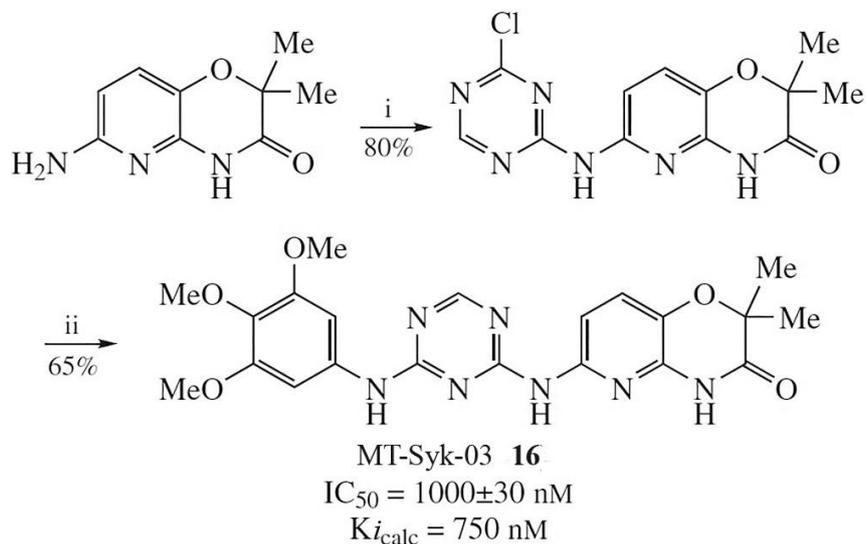


R-406 **15**

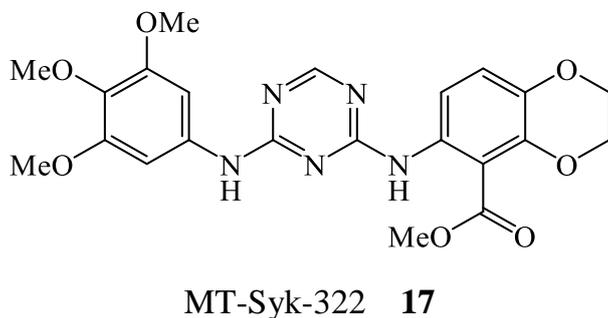
С предварительным моделированием с применением описанной выше процедуры докинга синтезированы ингибиторы Syc-киназы МТ-Syc-03 **16** (Схема 3), который продемонстрировал равную с R406 эффективность (активный метаболит – фостаматиниб)

в клеточных моделях аутоиммунитета и рака со значениями EC_{50} в субмикромольном диапазоне, и MT-Syk-322 **17**, который был менее активен, но, тем не менее, представляет интерес.

Схема 3. Схема синтеза MT-Syk-03 **16**



Реагенты и условия: i, 2,4-дихлор-1,3,5-триазин, ДМФА, 60°C, 8 ч;
 ii, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂NH₂, ДМФА, 110°C, 6 ч.



Противораковые свойства R406 (**15**), MT-SYK-03 (**16**) и MT-SYK-322 (**17**) исследованы в одних и тех же условиях на следующих типах клеток неходжкинской лимфомы (НХЛ): NAMALWA, P3H3, P3HR-1. Влияние веществ на жизнеспособность клеток приведено в Таблице 2.

Таблица 2. Влияние ингибиторов (EC_{50} , мкМ) на жизнеспособность клеток линии НХЛ

Линия	MT-SYK-03	MT-SYK-322	R406
NAMALWA	0.74±0.12	0.04±0.007	0.95±0.15
P3H3	0.48±0.08	0.06±0.02	0.43±0.05
P3HR-1	4.48±2.09	> 10	1.61±1.21

R406 и MT-SYK-03 продемонстрировали сравнимую дозозависимую цитотоксичность с EC_{50} в субмикромольном диапазоне во всех исследованных клеточных линиях. Однако, большая селективность MT-SYK-03 по отношению к Syk-киназе дала основания для дальнейшей разработки MT-SYK-03 в качестве лекарственного кандидата.

5. Этапы 3, 4. Применение метода возмущения свободной энергии (ВСЭ) в моделировании связывания с конформационной фильтрацией и учетом влияния растворителя

Метод классического докинга (дискретные взаимодействия функциональных групп) был усовершенствован, и разработан новый способ подготовки полноатомной структуры комплекса лиганд–белок для молекулярного докинга и последующих расчётов методом возмущения свободной энергии (ВСЭ), или Free Energy Perturbation (FEP). Данный подход учитывает ряд факторов, критично влияющих на точность последующих вычислений: состояние протонирования ионизируемых остатков белка, геометрию боковых функциональных групп или заместителей белка, а также сольватацию комплекса белок–лиганд. Для решения данных задач был применен алгоритм TSAR, разработанный ранее в нашей лаборатории ИОХ РАН.

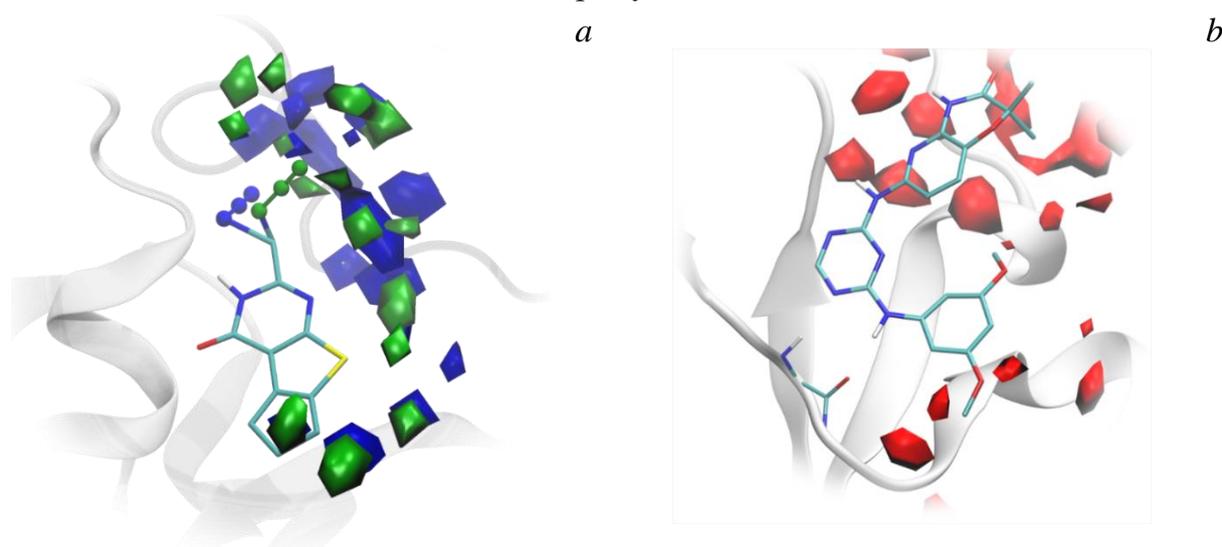
Основной идеей, реализованной в алгоритме TSAR, является математически строгий способ учета топологии графа молекулярной системы для поиска оптимального способа расчета термодинамических функций распределения ее состояний. Это показывает схожесть принципов с современными математическими методами QSAR, с поправкой (и в этом его решающее преимущество) на наличие информации о структуре мишени.

Принципиальным отличием этого подхода является фиксация активных (в рассматриваемом комплексе лиганд–мишень) центров белка на жестком каркасе базового полипептида, и строится граф, в вершинах которого находятся структурно независимые группы (функциональные группы самого белка, координированные лиганды или молекулы растворителя). В этом случае конформационное и ионизационное пространство белка описывается набором состояний вершин полученного графа, а матрице ребер графа соответствует матрица парных энергий взаимодействия состояния вершин. И здесь видно соответствие математической логике, описанной выше для 3D-QSAR.

Связанные вершины, узлы и ребра графа представляют собой Байесову сеть, в которой расчет состояния каждой вершины зависит от состояний соседних. Точность реконструкции конформационного и ионизационного состояния боковых функциональных групп для модельного набора 484 аминокислотных остатков с помощью алгоритма TSAR составила 88,3%.

Для определения положения консервативных (связанных в комплексе) молекул воды предложен способ явного учёта сольватации (анализ сольватационных карт растворителя), включающий молекулярно-динамические расчёты системы белок–лиганд, кластеризацию полученного набора положений молекул растворителя в комплексе, и выделение наиболее стабильных сайтов (геометрического расположения рассматриваемых молекул) сольватации (Рисунок 8).

Рисунок 8. Сайты сольватации комплексов ингибитор–ПАРП1 (*a*) и ингибитор–Сук-киназа (*b*)



Суммируя, получили алгоритм поиска новых биологически активных веществ на основании известной (экспериментально определенной) структуры мишени, включающий следующие этапы:

- Определение состояния протонирования ионизируемых остатков белка с помощью алгоритма TSAR.
- Реконструкция отсутствующих в рентгеновской структуре белка боковых функциональных групп с помощью алгоритма TSAR.
- Молекулярно-динамический расчёт *холо*- и *ано*-форм белка с явным учётом растворителя.
- Анализ сольватационных карт методом кластеризации карт растворителя;

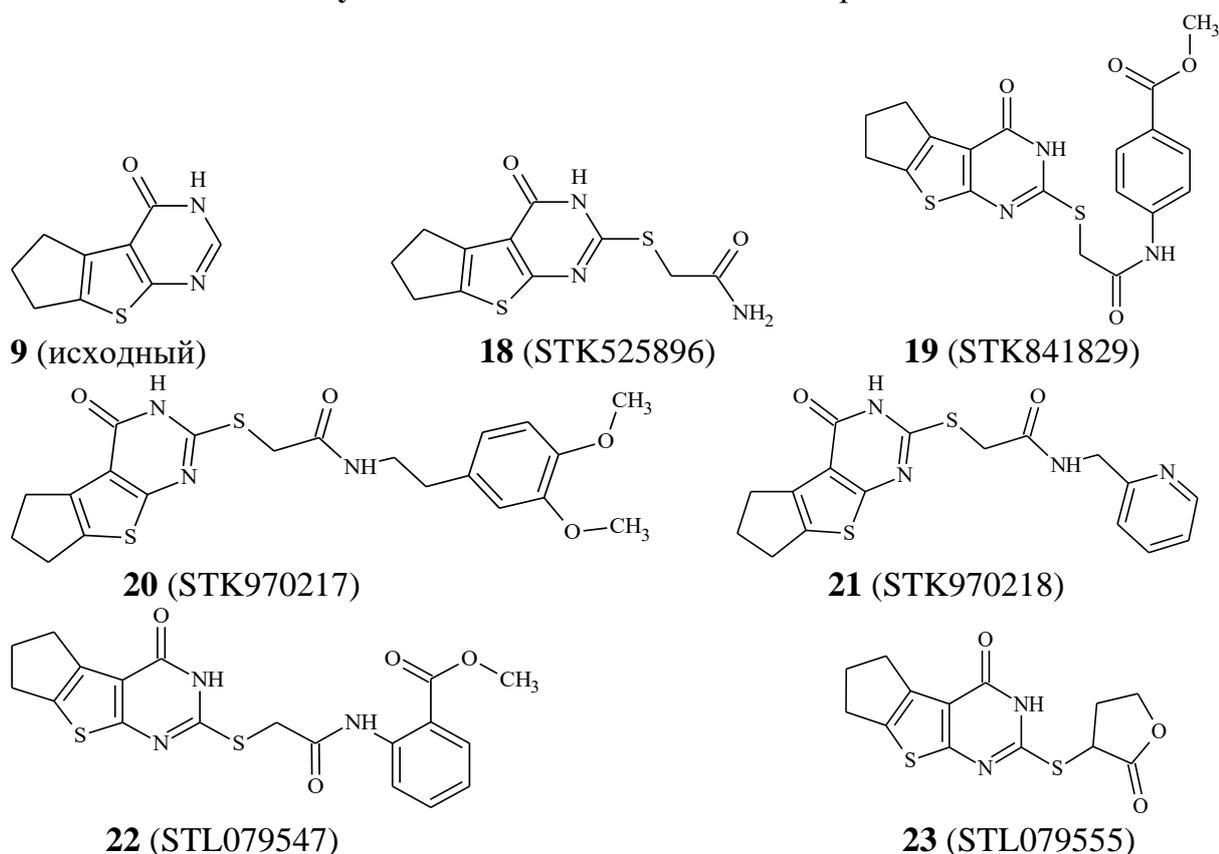
определение стабильных сайтов сольватации.

- Молекулярный докинг в альтернативные структуры мишени: а) без консервативных (связанных) молекул воды и б) с молекулами воды, характерными для *apo*- и *holo*-состояний.
- Структурная фильтрация результатов докинга.
- Молекулярно-механический расчет комплексов наиболее перспективных ингибиторов с мишенью.

Подобный комплексный подход, учитывающий конформационно-зависимые свойства белка и сольватацию, до настоящего момента не применялся в моделировании биологической активности.

Используя данный подход, учитывающий конформационную лабильность белка и влияние растворителя, молекулярным докингом выявлены 6 структур (**18–23**) потенциальных ингибиторов ПАРП1 (анализ библиотеки *VitasM*, МГУ) (Рисунок 9).

Рисунок 9. Потенциальные ингибиторы ПАРП1

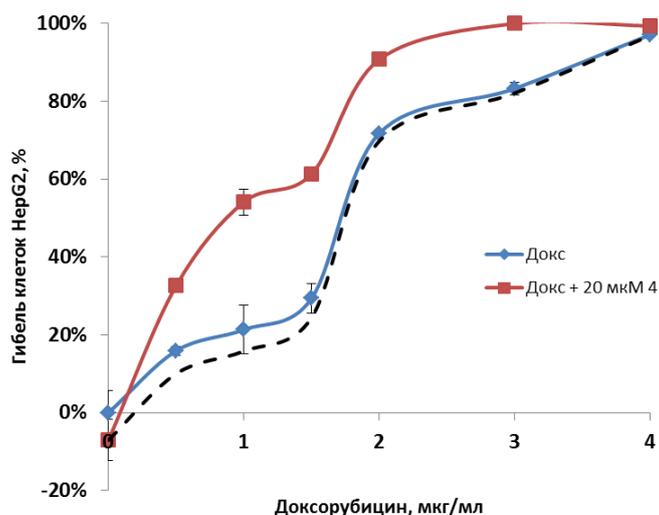


Для соединений **18–23** была изучена индивидуальная цитотоксичность, а также цитотоксичность в комбинации с доксорубицином (антрациклиновый антибиотик, применяемый в химиотерапии злокачественных опухолей по свободнорадикальному

механизму с блокированием синтеза нуклеиновых кислот раковыми клетками, т.е. как ингибитор общего действия).

Экспериментально определенная цитотоксичность комбинации **20** (20 мкМ) с доксорубицином во всём диапазоне изученных концентраций превышает аддитивную цитотоксичность (простая сумма), что указывает на наличие синергизма лекарств (Рисунок 10).

Рисунок 10. Цитотоксичность доксорубицина в комбинации с веществом **20** на клетках HepG2 (клеточной линии рака печени человека)



Пунктиром показана аддитивная (реально – синергическая) линия доксорубицина («Докс») и **20**.

Таким образом, в результате поиска подструктуры и молекулярного докинга мы идентифицировали ингибитор **20**, самостоятельно не проявляющий цитотоксичность, однако перспективный для применения в качестве безопасного ингибитора ПАРП1 в комбинации с ДНК-разрушающими агентами.

5.1. Моделирование с учетом конформаций. Конформационная фокусировка

Конформационная фокусировка (КФ) – перевод набора конформаций лиганда, существующих в растворе, в связывающуюся с белком конформацию.

Для расчета конформационных переходов нами разработан алгоритм, который состоит в постепенном изменении угла вращения лабильных конформационных связей в молекуле. На протяжении процесса перехода из одного конформационного состояния в другое в динамике определяется энергетика этого перехода, затем суммируется свободная энергия по всем этапам перехода и устанавливается энергетическая

выгодность определенного конформера, что позволяет получать относительные концентрации конформеров.

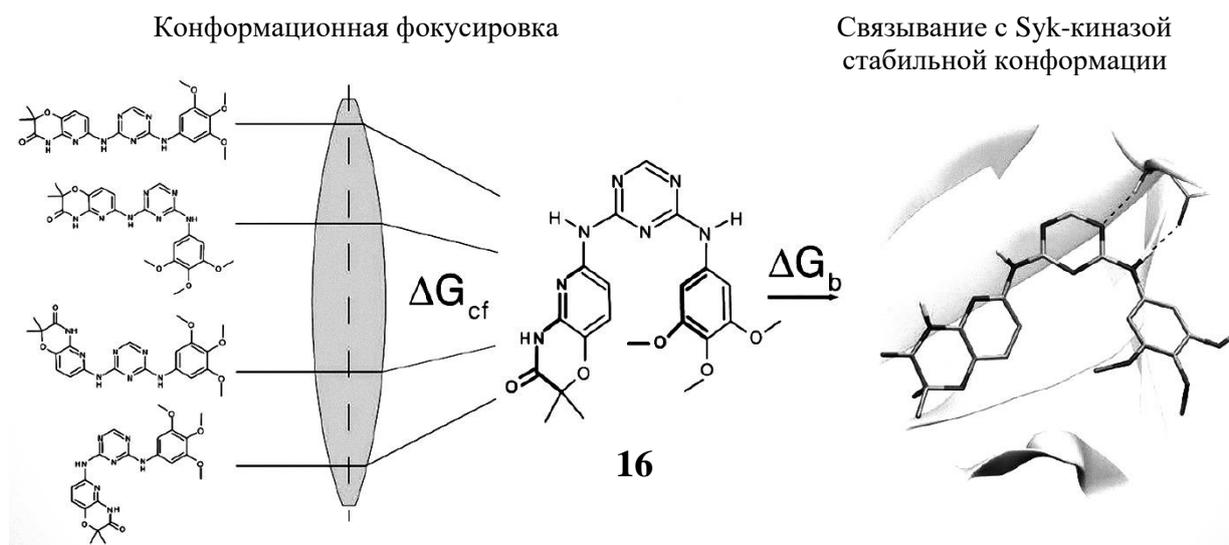
Ингибиторы терапевтических мишеней – Суk-киназы и ПАРП – весьма лабильны (Рисунок 11, стандарты **9** и **15**), однако координируется с мишенью только один из конформеров. Необходимо его определить, применив конформационную фокусировку.

Рисунок 11. Проблемы в расчете ингибиторов Суk-киназы и ПАРП



Метод ВСЭ с конформационной фокусировкой был проверен на структуре **16** (Рисунок 12, представлена наиболее стабильная конформация при связывании с Суk-киназой).

Рисунок 12. Конформационная фокусировка при связывании ингибитора **16** с Суk-киназой



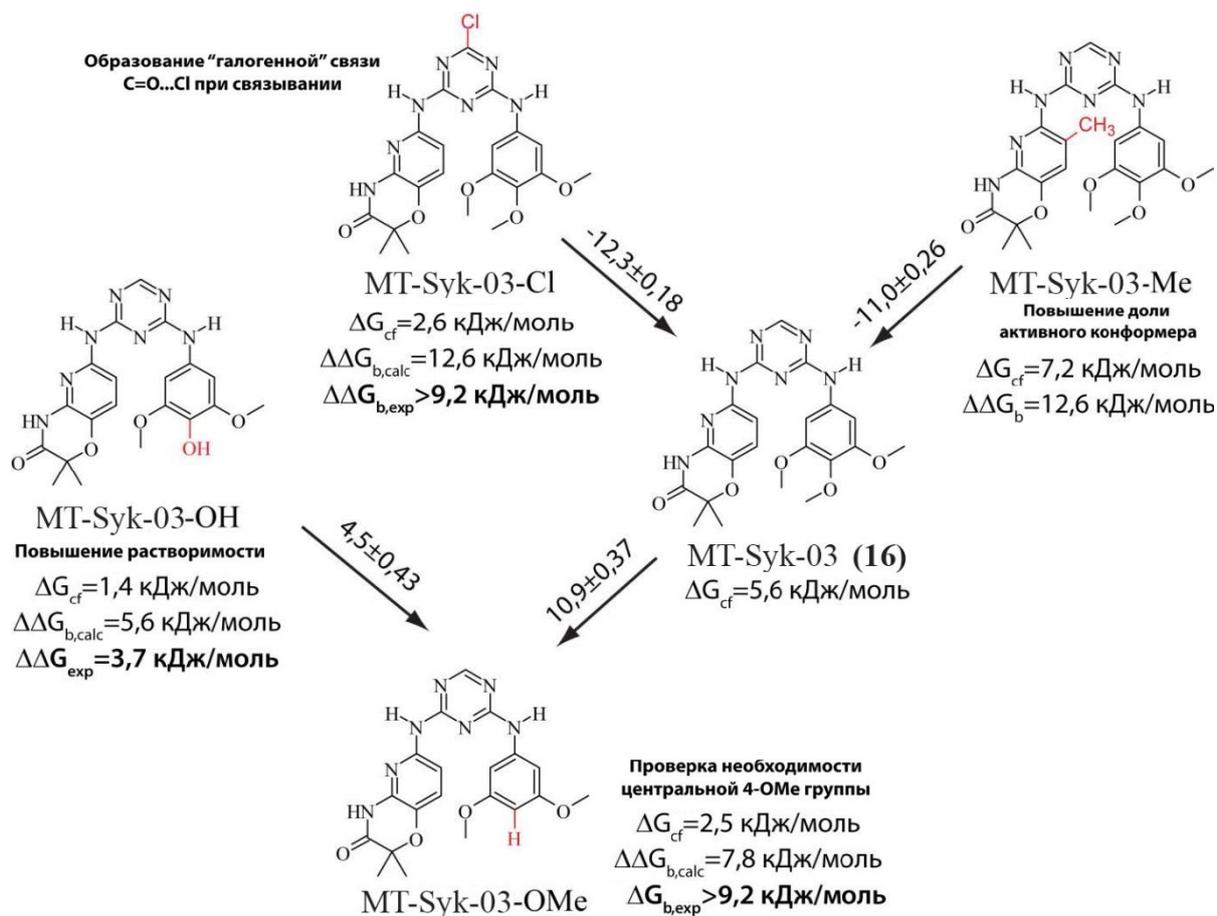
На основании предсказанных значений активности выбран и синтезированы новые ингибиторы Суk-киназы, эффективно блокирующие данный фермент в экспериментах *in vitro* на ферментном препарате и на клеточных моделях неходжкинской лимфомы и ревматоидного артрита в субмикромольном диапазоне

концентраций. Экспериментальные данные получены как при помощи классического докинга, так и в модификации ВСЭ.

Как видно из Рисунка 13, экспериментальные значения активности синтезированных соединений согласовались с предсказанными (отличие энергии связывания составило 2 кДж/моль): MT-Syk-03-OH проявило несколько меньшую активность, чем MT-Syk-03 (16), в то время как MT-Syk-03-OMe и MT-Syk-03-Cl оказались неактивны в изученных концентрациях, как и предсказывали расчёты.

Синтезированные соединения являются весьма перспективными для дальнейшего предклинического и клинического изучения.

Рисунок 13. Рассчитанные и экспериментальные значения относительной свободной энергии связывания ингибиторов Syk-киназы – структурных модификаций базового ингибитора MT-Syk-03 (16)



cf – конформационная фокусировка, calc – расчетные значения,
 exp – экспериментально определенные

5.2. Совместное применение 3D-QSAR и молекулярного докинга (ВСЭ)

Целью этой части работы было сравнение результатов моделирования методами QSAR и усовершенствованными (ВСЭ) методами молекулярного докинга, а также выяснение возможности их сводных прогнозов. Для этого мы провели поиск потенциальных ингибиторов ПАРП1 в тестовом наборе 196 соединений (найденных виртуальным скринингом) с последующей экспериментальной проверкой наилучших прогнозируемых лигандов.

Как было показано выше, молекулярное моделирование может быть эффективно использовано при синтезе новых ингибиторов ПАРП1, которая локализована в клеточном ядре и катализирует поли-АДП-рибозилирование различных белковых и ДНК субстратов. Молекулярный докинг (особенно в сочетании со структурной фильтрацией) позволяет уверенно отвергать лиганды, которые не образуют критических контактов в месте связывания белка. Однако, число ложноположительных прогнозов докинга (даже с расширением ВСЭ) по-прежнему велико, и это, безусловно, может быть улучшено, в том числе с применением 3D-QSAR.

Для решения задачи сравнения структур тестового набора с точки зрения прогнозирования биологической активности методами 3D-QSAR применена теория распознавания образов. В рамках этой теории дискретные классы представлений не работают, поэтому был использован суммарный классификатор. Задача сравнения физических объектов решается в рамках подхода, называемого «смеси алгоритмов».

Концепция смеси алгоритмов включает в себя три ключевых составляющих:

- набор классификаторов (базовых алгоритмов);
- набор шлюзов, разбивающих исходное пространство объектов на нечеткие области, в которых учитывается вклад каждого классификатора;
- суммарную вероятностную модель, объединяющую шлюзы и классификаторы. Модель представляет собой взвешенную сумму вкладов классификаторов с весами, соответствующими значениям шлюзов.

Концепция смеси алгоритмов:

- позволяет выбрать классификаторы для узкой части общей проблемы;
- оперирует нечеткой логикой при кластеризации исходных данных;
- допускает нелинейную оптимизацию (элементы машинного обучения) дискретного описания МЭП сравниваемых объектов.

В качестве уникальных реализаций концепции смеси алгоритмов мы исследовали итеративный алгоритм на базе множества кластеризаций обучающей выборки, а локальный классификатор сформулирован на основе метода ближайших соседей (k-NN). Алгоритм включает 2 уровня классификации с обратной связью (значения, полученные во втором уровне, уточняют полученные в первом).

Часть набора соединений из имеющейся выборки из 196 соединений (с известной активностью) использована как обучающая выборка, часть (также с известной активностью) – как контрольная, остальные (с неизвестной активностью) – для прогнозирования ингибирующих свойств. В результате применения построенных QSAR-моделей для анализа третьей части с неизвестным значением активности было выделено несколько соединений, предположительно, обладающих данной активностью.

Результаты, полученные как молекулярным докингом, так и 3D-QSAR, в целом хорошо согласуются. Для большей части тестовых соединений была предсказана активность обоими методами; т.е. в данном конкретном случае оба метода могут быть использованы для виртуального скрининга.

Прогнозирование активности методом классического докинга показало 12 активных соединений; по данным 3D-QSAR – 26.

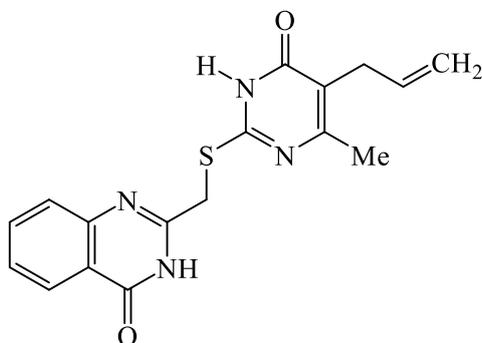
Для экспериментальной характеристики были отобраны три подмножества соединений, прогнозируемых:

- обоими методами (7 структур),
- молекулярным докингом, но не 3D-QSAR (5 структур),
- и наоборот, 3D-QSAR, но не докингом (19 структур).

В Новосибирском институте химической биологии и фундаментальной медицины была проведена оценка ингибирующей активности по отношению к ПАРП1.

Совместное применение метода 3D-QSAR и молекулярного докинга существенно повысило вероятность нахождения биологически активных соединений. Среди 7 веществ, для которых связывание с ПАРП1 было предсказано обоими методами, экспериментально активных ингибиторов *in vitro* (10 мкМ) оказалось 4, и только для 2 из 5 соединений, активных по молекулярному докингу, но не по QSAR, расчетные данные были подтверждены экспериментально. Полученные данные подчёркивают важность и *дополняемость* обоих методов моделирования.

Экспериментальная проверка также показала, что из 19 QSAR-активных, докинг-неактивных веществ одно (соединение **24**) имело активность, и дала ингибирующую концентрацию на данном соединении в 200 мкМ (0,2 мМ). Это свидетельствует о том, что данное соединение является ингибитором ПАРП1.



24

Приведенные выше данные свидетельствуют о важности и *несвязанности* обоих применяемых методов моделирования. Принципиальная разница между 3D-QSAR и молекулярным докингом состоит в том, что первый опирается только на структуру лиганда, а второй непосредственно оценивает полноатомное взаимодействие белок–лиганд. Показано, что совмещение методов статистической обработки и формирования дескрипторов для обучающей выборки соединений с известной активностью (QSAR) и метода прямого моделирования взаимодействия лиганд–мишень (докинг) является актуальным направлением, а 3D-QSAR – эффективным уточняющим дополнением методов прямого моделирования.

Экспериментальная проверка биологической активности всех синтезированных соединений выполнена нашими соавторами опубликованных материалов в организациях, специализирующихся на таких работах (ИБХ РАН, РОНЦ РАМН и др.).

6. Этапы 4,5. Применение ВСЭ и квантово-химических расчетов в моделировании гомогенного катализа

6.1. Учет сольватации при моделировании профиля свободной энергии на заключительном этапе реакции сочетания Сузуки–Мияуры

Реакция Сузуки–Мияуры, изученная весьма обстоятельно, является хорошим объектом для моделирования возмущения свободной энергии. Однако, даже в таких изученных механизмах появляются моменты, принимаемые априори, например, что промежуточный переходный комплекс на последней стадии реакции Сузуки–Мияуры (восстановительное элиминирование, в результате которого при распаде комплекса

RR'PdL₂ образуются R–R' и PdL₂) (Схема 4) распадается при атаке атомов кислорода воды на атом палладия. Расчет показывает, что это, вероятно, неверное допущение.

В оценке энергии сольватации и механизма реакции был применен метод ВСЭ, давший хорошую корреляцию моделей для апротонных растворителей (бензол, толуол, ДМФА), но отрицательную энергию связывания для протонных (этанол и вода). Эта разница объясняется образованием водородной связи Pd···H–O между атомом Pd из Pd(PPh₃)₂ и молекулой воды (Рисунок 14), что было неожиданно обнаружено при явном моделировании. Дальнейшие квантово-механические (QM) расчеты системы Pd(PPh₃)₂···H₂O подтвердили стабильность этой связи.

Схема 4. Механизм последней стадии реакции Сузуки–Мияуры. Расчеты QM проводились для получения ΔG^\ddagger в вакууме, а MM FEP обеспечивала расчет свободной энергии сольватации реагентов и продуктов

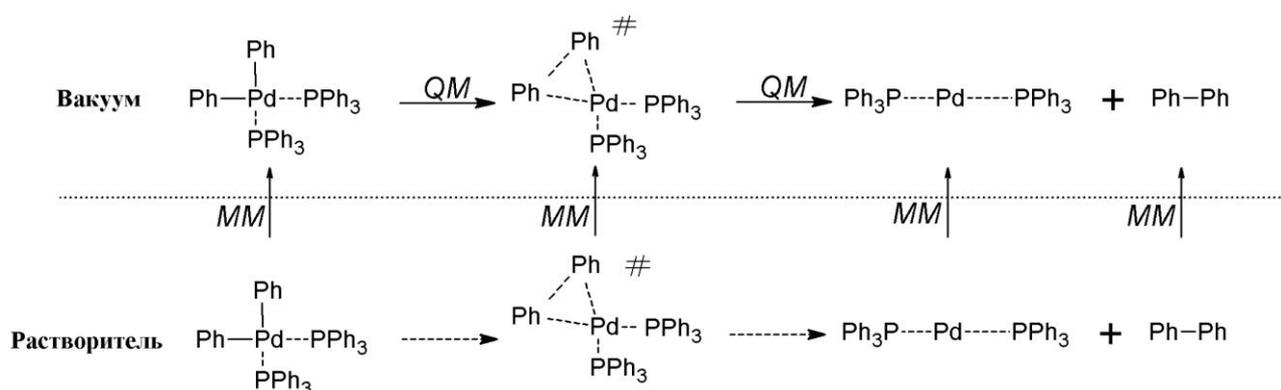
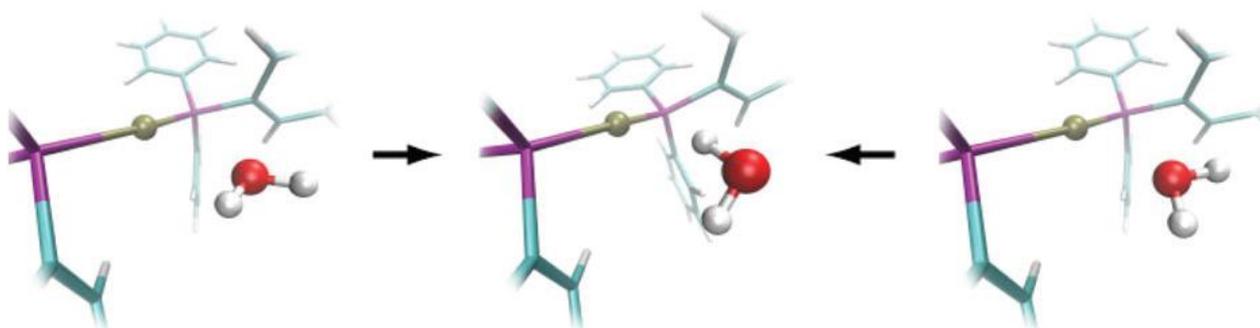


Рисунок 14. Квантово-механическая оптимизация Pd(PPh₃)₂···H₂O, отражающая формирование связи Pd···H–O при моделировании реакции Сузуки–Мияуры



Таким образом, показано, что молекулы воды на последней стадии реакции координируются с Pd с образованием связи Pd···H, а не Pd···O, как принято в каноническом описании механизма реакции Сузуки–Мияуры.

Из предыдущего изложения ясно, что алгоритм, сохраняющий преимущества обоих методов, мог бы использовать квантовую механику для расчета энергетического профиля реакции в вакууме и молекулярную механику (ВСЭ) для оценки эффекта сольватации. Профиль свободной энергии реакции, полученный путем суммирования профиля свободной энергии в вакууме и соответствующих надбавок сольватации, может быть использован для сравнения полного профиля свободной энергии реакции в разных растворителях и в разных средах путем непосредственной оценки взаимодействий растворенного комплекса и растворителя, а учет растворителя представляет безусловный интерес.

Таким образом, показано, что, рассчитав зависимость изменения свободной энергии системы катализатор–лиганд (лиганды) от времени, с учетом сольватации промежуточных комплексов, можно с высокой степенью достоверности описать механизм каталитического действия.

6.2. Моделирование асимметрического синтеза в присутствии асимметрического индуктора

Молекулярная механика в варианте ВСЭ и квантово-механические расчеты DFT были применены в оптимизации условий реакции Дильса–Альдера для получения требуемой стереоселективности. Это еще один пример моделирования энергии связывания комплекса на последней стадии для прогнозирования продуктов направленного синтеза описывается ниже.

Было исследовано циклоприсоединение (*E*)-3-(4-нитрофенил)-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она к цикlopентадиену-1,3 по Дильсу–Альдеру (Схема 5), который приводит к двум энантиомерным продуктам (*R,R,R,S* и *S,S,S,R*).

Начало было положено исследованием потенциальной хиральной индукции хиральным растворителем: была рассчитана свободная энергия сольватации для каждого продукта в смеси этанола с 0,5 мкл/л хиральной ионной жидкостью *Vmim*–*CSA* или *Promim*–*TSA* (Рисунок 15) с помощью возмущения свободной энергии в рамках молекулярной динамики. Результирующие свободные энергии сольватации были по существу одинаковыми для обоих энантиомеров в обеих системах, что указывает на то, что в этом случае не ожидается никакой хиральной индукции, если предполагать, что реакция протекает под термодинамическим контролем.

Схема 5. Циклоприсоединение (*E*)-3-(4-нитрофенил)-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она к цикlopентадиену-1,3 по Дильсу–Альдеру

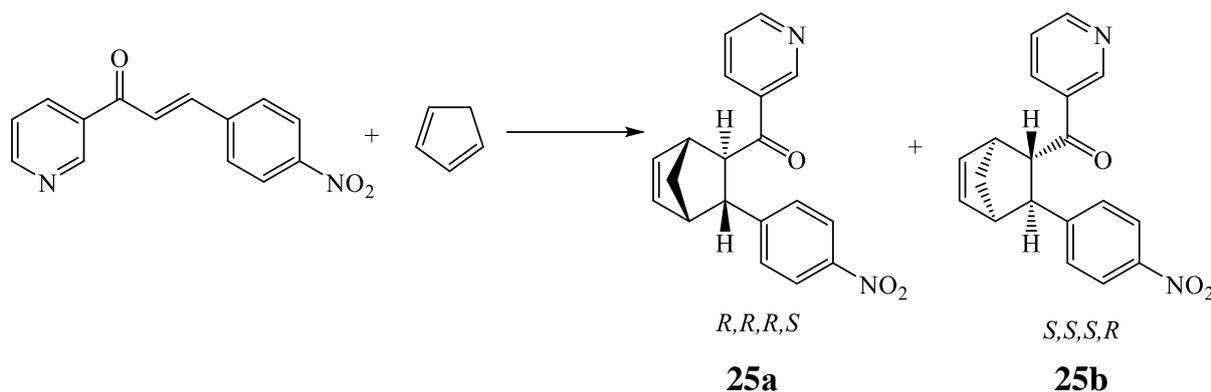
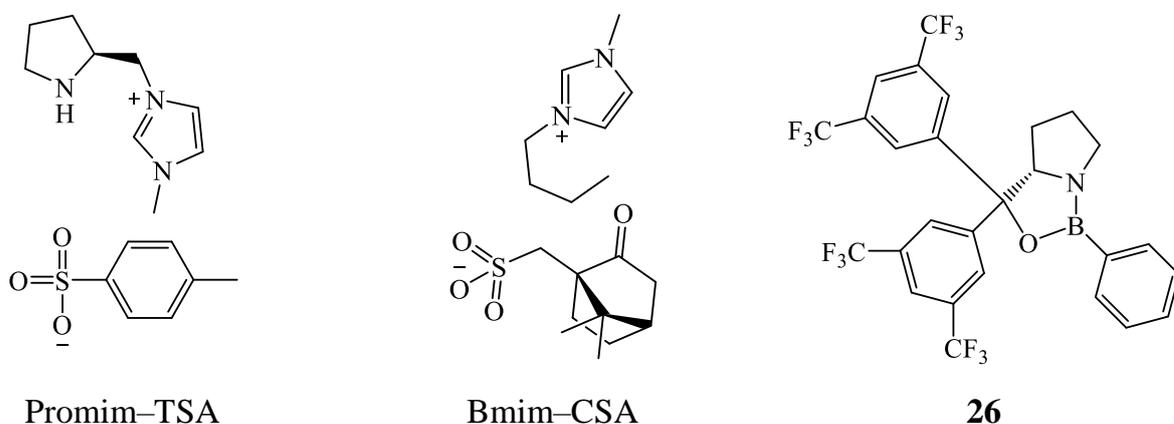


Рисунок 15. Хиральные ионные жидкости и асимметрический индуктор **26**, использованные в реакции



Отсутствие результата хиральной индукции в расчете энантиоселективности с участием хиральных ионных жидкостей привело к мысли оценить влияние хирального оксазаборолидинового катализатора **26** на состав продуктов реакции.

Геометрическая оптимизация структуры исходного комплекса продукт–катализатор методами квантовой механики показала диссоциацию каталитического комплекса (расстояние между бором и кислородом изменилось с 1,55Å в исходном предположении до 3,61Å в конечной структуре). Однако, когда атом азота оксазаборолидина, с учетом протонирования при геометрической оптимизации, равномерно приблизился к тетраэдрическому комплексу бора с длиной связи B–O 1,42Å, свободная энергия этого комплекса для продукта *R,R,R,S* **25a** оказалась на 5,75 кДж/моль ниже, чем для продукта *S,S,S,R* **25b**, что указывает на то, что катализируемая реакция должна происходить энантиоселективно. Следует отметить, что протонирование азота в оксазаборолидине абсолютно необходимо для проявления его каталитической активности.

Энантоселективность смоделированной реакции экспериментально изучалась (а) в хиральной ионной жидкости и (б) с хиральной индукцией.

Как и ожидалось, добавление 0,5 М хиральной ионной жидкости к этанолу привело к образованию рацемического продукта, что полностью подтвердило расчеты.

Добавление 1 мол. % хирального индуктора к этой же смеси приводило к умеренной, но различимой энантоселективности ($e_e = 11\%$ в *Vmim*–*CSA* и $e_e = 16\%$ в *Promim*–*TSA*), что соответствовало моделируемому предпочтению по отношению к образованию *R,R,R,S*-энантиомера **25a**.

Полученные данные показывают, что расчеты находились в хорошем соответствии с экспериментом: не было энантоселективности продуктов при проведении реакции в хиральной ионной жидкости, и наблюдалась значимая энантоселективность при хиральном катализе. Тем самым в пп. 6.1 и 6.2 показано, что вычислительные методы, использованные в данной работе, могут быть применены не только и не столько к моделированию комплексов биологически активных структур с белками, но и к другим комплексам, где лигандом может выступать реакционный компонент, а мишенью – катализатор.

6.3. Моделирование реакции Дильса–Альдера, происходящей в живой природе

Реакция Дильса–Альдера выбрана в качестве модельного объекта для расчетов по следующим причинам: во-первых, эта реакция – один из краеугольных камней органического синтеза и катализа, не только в лаборатории, но и в живой природе. Во-вторых, в этой реакции комплекс исходных соединений, циклическое переходное состояние (ПС) и комплекс продуктов представлены одним и тем же набором атомов с практически идентичным относительным пространственным расположением, и изучение механизма касается только электронных переходов, образования и разрыва химических связей, что существенно облегчает расчет средствами молекулярной механики и квантово-химическими методами.

Задачей данной части работы было на модельных объектах наметить подходы к изучению механизмов и определению состава продуктов реакций в живой природе, что существенно приблизит направленный синтез в медицинской химии к принципам «зеленой химии».

Одним из наиболее перспективных кандидатов на роль проводника «зеленой химии» в биокатализе является SpnF (дильс-альдераза), который ускоряет в 500 раз реакцию циклоприсоединения (Схема б) в биосинтезе Спинозина А, эффективного природного, т.е. «зеленого» инсектицида. SpnF примечателен тем, что он был первым обнаруженным природным ферментом, катализирующим только этап циклоприсоединения, что является естественным упрощением расчетов.

Несмотря на то, что SpnF был обнаружен семь лет назад, точный механизм катализируемой им реакции до сих пор не выяснен. Для SpnF можно предложить несколько механизмов основной реакции циклизации (Схема б).

Целью нашего исследования было количественно и исчерпывающе оценить возможные переходные состояния, ведущие от исходного макроцикла **S** к продукту **P**, и определить истинную природу основной реакции в воде, как первый шаг к моделированию природной реакции, катализируемой SpnF.

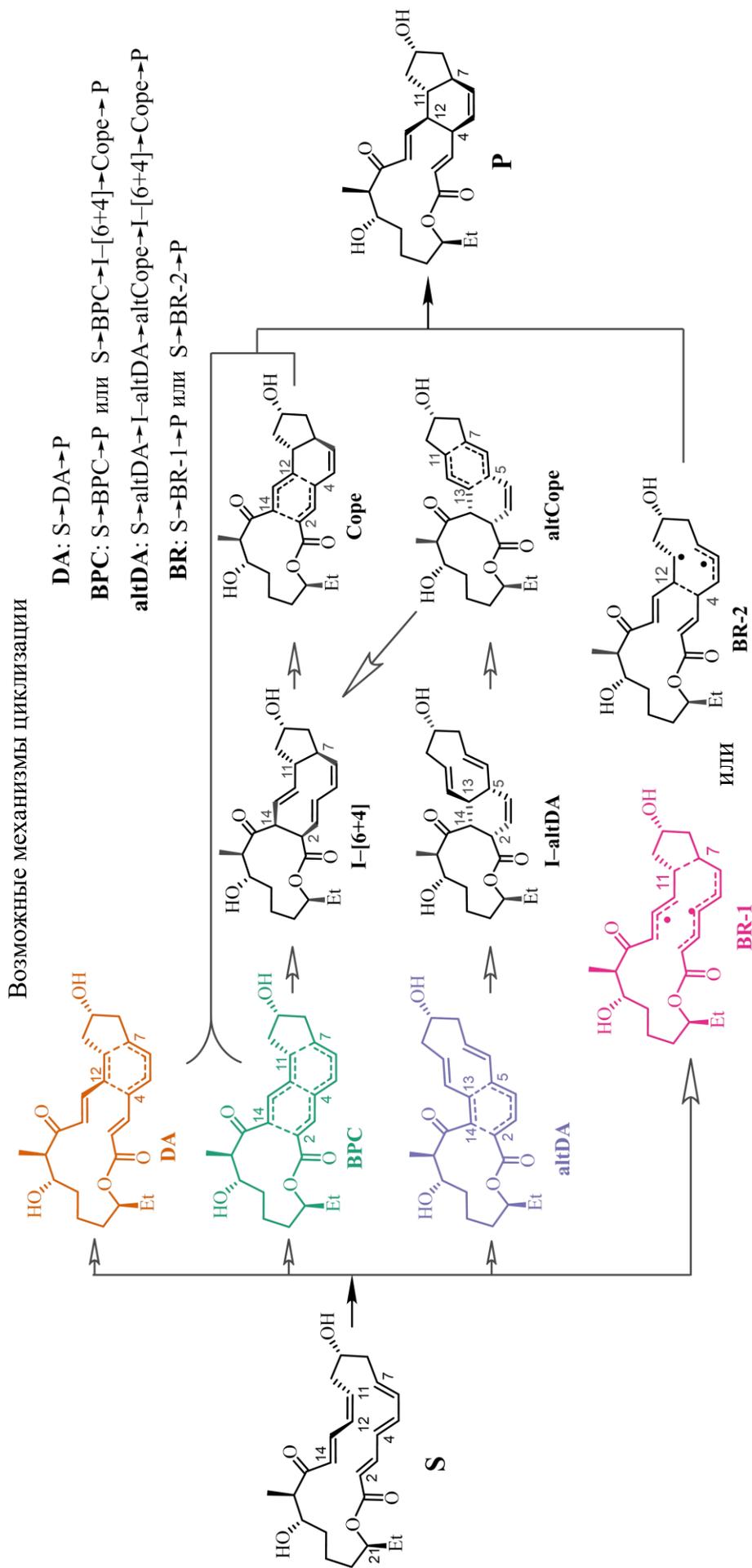
При этом мы рассматривали следующие механизмы основной реакции Дильса–Альдера: канонический [4+2] (**DA**), бис-перициклический (**BPC**) и бирадикальный (**BR**).

Бирадикальный механизм может осуществляться двумя разными путями (см. Схему б), из которых вариант **BR-1** предпочтительнее, поскольку большая делокализация электронов обеспечивает более низкую энергию переходного состояния (ПС). Мы также протестировали гипотетический механизм, который назовем «**altDA**», так как он начинается с альтернативного циклоприсоединения Дильса–Альдера, за которым следуют две перегруппировки Коупа (Схема б).

Были изучены все возможные переходные состояния всех путей реакции для катализируемого белком SpnF циклоприсоединения (реакция Дильса–Альдера). Для исследования всех конформационных вариантов ПС реакции были предприняты следующие шаги:

- 1) сгенерированы все конформации продукта;
- 2) оптимизированы под ПС две формообразующие ПС связи;
- 3) структуры вначале оптимизированы до ближайших минимумов, ограничивающих формообразующие связи; затем выполнена безусловная оптимизация структур в сторону ближайших переходных состояний.

Схема 6. Формально [4+2] циклоприсоединение, катализируемое SpnF. Показаны все предложенные механизмы: Diels–Alder (DA), бис-перциклические (BPC), бирадикальные (BR) и альтернативные Diels–Alder (altDA)



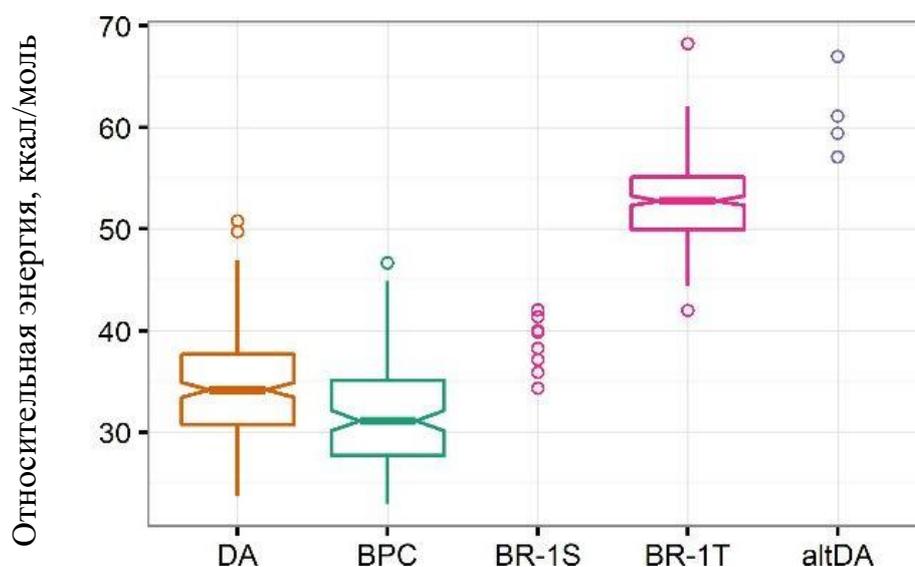
Согласно принципу Кертвина–Гамметта в применении к найденным конформациям переходного состояния, эта реакция в основном протекает через бис-перициклические переходные состояния. Однако, в реакциях, где переходное состояние не зависит от субстрата или продукта, нужно явно рассчитывать конформации всех возможных переходных состояний.

Для этого были сформированы 1971 структуры возможных конформаций **P**. После удаления дубликатов, оптимизации структур и фильтрации переходных состояний с энергией не выше 30 ккал/моль от минимального значения, ведущих к текущей конформации **P** осталось 240 уникальных ПС для механизма **DA**, 144 для **BPC**, 9 для **BR-1S** (синглетного), 331 для **BR-1T** (триплетного) и 4 конформации – для **altDA**.

Для механизма [6+4]-циклизации **BPC** были найдены ПС Коупа (см. Схему 6), которые оказались по энергии ниже ПС циклоприсоединения по механизму **DA** по меньшей мере на 7 ккал/моль. Следовательно, переходное состояние типа **BPC** является наиболее предпочтительным в механизме $S \rightarrow [BPC] \rightarrow [6+4] \rightarrow [Core] \rightarrow P$.

Распределение ПС по энергии относительно низшего конформера **S** и по механизмам показано на Рисунке 16. Видно, что хотя ПС **DA** более многочисленны, ПС **BPC** имеют больший вклад из-за их более низких относительных энергий. При 298К ~83% реакции протекают по механизму через ПС **BPC** и ~17% – через ПС **DA**.

Рисунок 16. Энергия ПС механизмов **DA**, **BPC**, **BR-1S**, **BR-1T** и **altDA** по отношению к низшей по энергии структуре **S**



В результате проведенных исследований мы можем заключить, что только два механизма, а именно, классический Дильса–Альдера и бис-перициклический, могут реализовываться в водном окружении, в то время как энергетические барьеры для других альтернативных механизмов Дильса–Альдера существенно больше, и они исключены из рассмотрения.

Вероятностный вклад бис-перициклических [6+4] (ВРС) переходных состояний составляет ~83% в ферментативной реакции при 298К в воде. Следовательно, классический механизм [4+2] (ДА) или бирадикальные механизмы не реализуются в данной реакции.

Дальнейшее теоретическое моделирование этой реакции в активном сайте SpnF потребует учета всех полученных в данном исследовании геометрий субстратов и переходных состояний и позволит рассчитать полный механизм этого природного каталитического процесса с участием SpnF.

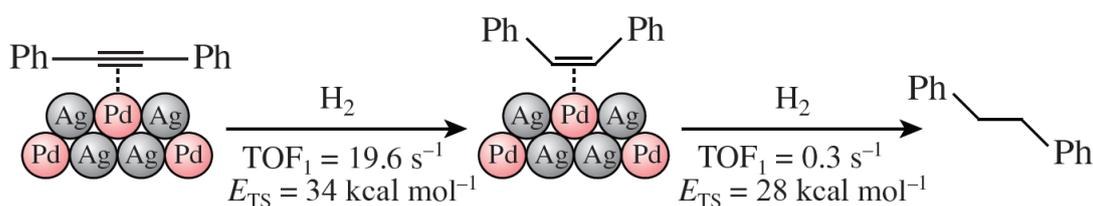
6.4. Подходы к моделированию гетерогенного катализа

Логичное продолжение исследований механизмов каталитических взаимодействий должно вылиться в исследования координации молекул, вступающих в реакцию, на удобном для расчетов гетерогенном катализаторе – например, с одноатомным («single-atom») каталитическим центром.

Исследовано гидрирование дифенилацетилена (ДФА) на палладиево-серебряных катализаторах с одноатомной структурой (Схема 7).

Для моделирования механизма протекания реакции гидрирования алкина на поверхности Pd–Ag «single-atom» катализатора был использован метод теории функционала плотности (DFT). Структура поверхности катализатора была смоделирована как кубическая упаковка чередующихся атомов Pd и Ag, геометрия которых была оптимизирована в рамках GAMESS и не менялась при дальнейших расчетах.

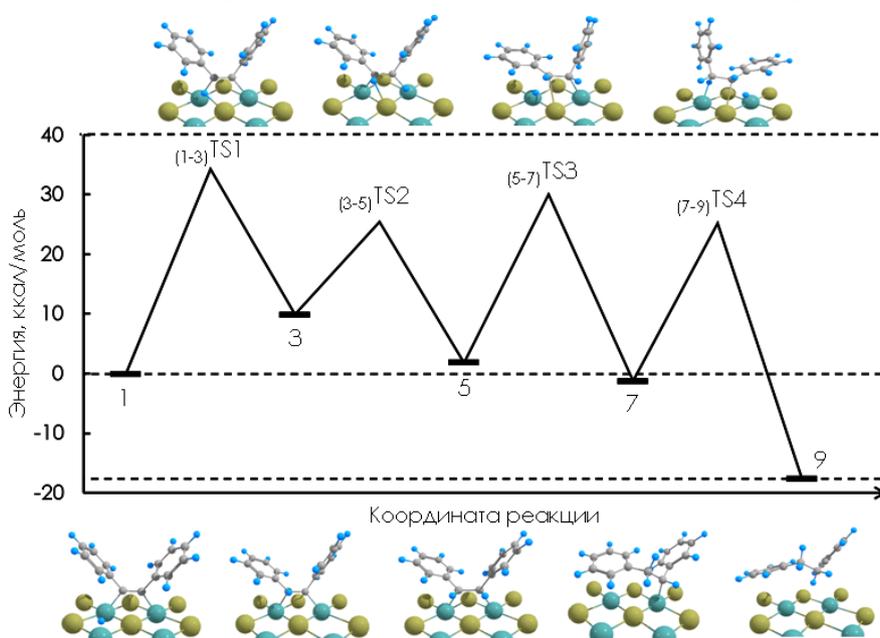
Схема 7. Гидрирование дифенилацетилена (ДФА) на палладиево-серебряных катализаторах с одноатомной структурой



Протекание реакции смоделировано как ступенчатое последовательное присоединение четырех атомов (2+2) водорода к молекуле субстрата. Основной задачей теоретического исследования было определение структур переходных состояний (ПС) на всех четырех стадиях. Произведен расчет четырех переходных состояний, на основе полученных данных был рассчитан энергетический профиль реакции.

Рисунок 17 показывает рассчитанный энергетический профиль для гидрирования ДФА на поверхности катализатора Pd–Ag с изолированными атомами палладия, происходящей поэтапным гидрированием активным водородом. ДФА адсорбируется и хорошо активируется на двух соседних Pd-сайтах кластеров Pd–Ag–Pd.

Рисунок 17. Энергетический профиль присоединения водорода на первой стадии гидрирования молекулы дифенилацетилена на поверхности Pd–Ag катализатора



Полученные предварительные теоретические и экспериментальные результаты изучения данной реакции подтверждают, что использованный метод позволяет адекватно описать протекание процесса гидрирования на первой, скорость-определяющей стадии (присоединение первых двух атомов водорода, приводящее к образованию соответствующего алкена).

7. Заключение (выводы)

Проделанная работа хронологически охватывает и базируется на процессе совершенствования алгоритмов и вычислительных методов в моделировании целевых структур и прогнозировании продуктов направленного синтеза веществ в медицинской химии, гомогенном (включая асимметрический) катализе; и в перспективе затрагивает важную тему моделирования гетерогенных каталитических реакций.

Процесс моделирования активных структур включал три базовых методики:

- (1) Статическое моделирование координации лиганд–мишень (единственная либо скорость-определяющая стадия взаимодействия) в отсутствие информации как о структуре мишени, так и о структуре образующегося комплекса.
- (2) Аналогичный расчет для случая, когда такая (экспериментально полученная) информация о мишени известна (докинг). Модификация докинга – динамическая конформационная фильтрация плюс учет влияния растворителя.
- (3) Динамическое квантово-химическое моделирование хода реакции с расчетом энергетики переходного комплекса либо переходного состояния.

Результат работы структурирован по этим трем частям процесса моделирования следующим образом:

1а) На обучающих выборках соединений с известной активностью построена математическая модель и определена связь структура–запах для амбрового и мускусного запаха. Синтезированы практически важные душистые вещества.

1б) На обучающей выборке соединений с известной активностью построена модель, и на ее основе синтезированы новые вещества в ряду бицикломочевин, обладающие нейротропной активностью.

1в) Усовершенствованный математический метод обработки обучающей выборки с применением нечеткой логики и элементов машинного обучения позволил построить модель биологически активных гликольурилов, валидированную последующим синтезом. Показано, что этот метод дает результаты, отличающиеся и дополняющие метод докинга (2); и есть основания считать, что методы классического QSAR и в настоящее время достаточно эффективны в прогнозировании биологической активности.

2а) Смоделировано статическое взаимодействие лиганд–терапевтическая мишень для ингибиторов ПАРП1 и ряда киназ. Проведен синтез и биологические испытания полученных соединений и показана 100%-ная валидация методов.

2б) На основе теории возмущения свободной энергии разработан усовершенствованный метод моделирования, проводящий конформационную фильтрацию активных реагирующих субстратов и учитывающий влияние растворителя на комплекс лиганд–мишень. Усовершенствован метод п.2а, получены новые ингибиторы ПАРП1 и Су-киназы, показавшие активность выше, чем у промышленных образцов.

2в) С использованием метода п. 2б на модельных объектах асимметрического синтеза

с участием асимметрического индуктора осуществлено прогнозирование (подтвержденное модельным синтезом) конфигурации продуктов реакции.

2г) Проведено моделирование переходного состояния реакции Сузуки–Мияуры; расчетами показано, что молекулы воды на последней стадии реакции координируются с Pd с образованием связи Pd···H, а не Pd···O, как принято в каноническом описании механизма.

Новые методы и возможности вычислительной техники позволили перейти к квантово-механическим методам расчета динамики реакций:

3а) На примере модельной реакции Дильса–Альдера, происходящей в живой природе, проведено моделирование переходного состояния и показано, что базовый механизм включает цикл [6+4], что существенно меняет сложившиеся представления о ее катализе природным ферментом SpnF.

3б) Затронут вопрос и предварительно опробованы методы моделирования «single-atom» гетерогенного катализа. Получены результаты, обозначившие перспективы дальнейших исследований.

Суммарные выводы:

1. Построена универсальная система вычислительных методов, обеспечивающих расчет энергии комплекса либо переходного состояния реакции, и позволяющая на этих данных построить модельную структуру для синтеза либо прогнозировать такую модельную структуру как результат направленного синтеза.
2. Показано, что предварительное моделирование веществ с заданной активностью, а также моделирование процессов, приводящих к таким веществам, способно существенно сократить количество «слепых» экспериментов, активность продуктов в которых заранее неизвестна; за счет направленного синтеза смоделированных структур, с высокой вероятностью обладающих такой активностью. Параллельно сокращается ресурсоемкость синтеза и анализа (особенно анализа биологической активности) продуктов.
3. Направленным синтезом получены вещества с заданной активностью, проявившие в валидирующем эксперименте заданные свойства. Этим показана эффективность разработанных расчетных методов в связке структура–активность продуктов органического синтеза.

Содержание работы отражено в следующих публикациях:

Главы в книгах:

1. Прохоров Е. И., Беккер А. В., Перевозников А. В., Свитанько И. В., Захаренко А. Л., Суханова М. В., Кумсков М. И. Приложения метода эволюционного отбора дескрипторов в математическом моделировании зависимости биологической активности соединения от его структуры / Прогнозирование свойств химических соединений. Унифицированный Репозиторий моделей «структура–свойство» // сб., Кумсков М. И., ред. – 2012 – ISBN 978-5-317-04335-3 – Изд-во МАКС Пресс Москва. – С. 3–24.
2. Носеевич Ф. М., Кумсков М. И., Свитанько И. В., Пермяков Е. А. Двоичный метод группового учета аргументов (МГУА) в задаче структура-активность / Система прогнозирования свойств химических соединений. Алгоритмы и модели. // Сборник научных работ – 2008 – ISBN 978-5-317-02704-9 – Издательство МАКС Пресс Москва. – С. 69–76.
3. Григорьева С. С., Девятьяров Д. А., Свитанько И. В., Пермяков Е. А., Апрышко Г.Н., Кумсков М. И. Поиск представлений 3D структур гибких молекул в задаче прогнозирования биологической активности. / Система прогнозирования свойств химических соединений. Алгоритмы и модели. // Сборник научных работ – 2008 – ISBN 978-5-317-02704-9 – Издательство МАКС Пресс Москва. – С. 10–36.
4. Девятьяров Д. А., Григорьева С. С., Пермяков Е. А., Кумсков М. И., Пономарева Л. А., Свитанько И. В. Решение задачи "структура-свойство" для молекул с множеством пространственных конформаций / Система прогнозирования свойств химических соединений. Алгоритмы и модели. // Сборник научных работ – 2008 – ISBN 978-5-317-02704-9 – Издательство МАКС Пресс Москва. – С. 2–9.

Статьи в рецензируемых изданиях:

5. Rassolov A. V., Krivoruchenko D. S., Medvedev M. G., Mashkovsky I. S., Stakheev A. Y., Svitanko I. V. Diphenylacetylene hydrogenation on a PdAg/Al₂O₃ single-atom catalyst: an experimental and DFT study // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 615–617.
6. Stroylov V. S., Katkov D. V., Titov I. Y., Stroganov O. V., Novikov F. N., Chilov G. G., Svitanko I. V. Modeling comparative selectivity profiles of kinase inhibitors using FEP/MD protocol // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 349–351.

7. Medvedev M. G., Zeifman A. A., Novikov F. N., Bushmarinov I. S., Stroganov O. V., Titov I. Y., Chilov G. G., Svitanko I. V. Quantifying possible routes for SpnF-catalyzed formal Diels–Alder cycloaddition // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – Т. 139, № 11. – С. 3942–3945.
8. Medvedev M. G., Panova M. V., Chilov G. G., Bushmarinov I. S., Novikov F. N., Stroganov O. V., Zeifman A. A., Svitanko I. V. Exhaustive conformational search for transition states: the case of catechol *O*-methyltransferase active site // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 224–227.
9. Medvedev M. G., Novikov F. N., Bushmarinov I. S., Zeifman A. A., Polkovnichenko M. S., Stroganov O. V., Chilov G. G., Lyssenko K. A., Svitanko I. V. Charge redistribution in the SpnF-catalyzed Diels–Alder reaction // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 500–502.
10. Прохоров Е. И., СВИТАНЬКО И. В., Захаренко А. Л., Суханова М. В., Беккер А. В., Перевозников А. В., Кумсков М. И. Двухфазная схема решения в рамках использования смесей алгоритмов в задаче структура–свойство // Pattern Recognition and Image Analysis. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 427–433.
11. Zeifman A. A., Stroylov V. S., Titov I. Y., Novikov F. N., Stroganov O. V., Svitanko I. V., Chilov G. G. Modeling of the Diels–Alder reaction enantioselectivity by quantum mechanics and molecular mechanics // Mendeleev Communications. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 269–270.
12. Zeifman A. A., Novikov F. N., Stroylov V. S., Stroganov O. V., Svitanko I. V., Chilov G. G. An explicit account of solvation is essential for modeling Suzuki–Miyaura coupling in protic solvents // Dalton Transactions. – 2015. – Т. 44. – С. 17795–17799.
13. Rakitina T. V., Zeifman A. A., Novikov F. N., Stroganov O. V., Stroylov V. S., Svitanko I. V., Frank-Kamenetskii A., Chilov G. G. Novel PARP1 inhibitors potentiate doxorubicin antitumor activity in vitro // Mendeleev Communications. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 364–366.
14. Prokhorov E. I., Bekker A. V., Perevoznikov A. V., Kumskov M. I., Svitanko I. V. Combining 3D-QSAR and molecular docking for the virtual screening of PARP inhibitors // Mendeleev Communications. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 214–215.

15. Gazieva G. A., Vikharev Y. B., Anikina L. V., Karpova T. B., Kravchenko A. N., Permyakov E. A., Svitanko I. V. Target synthesis of bioactive thioglycolurils, based on QSAR predictions // *Mendeleev Communications*. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 202–203.
16. Rakitina T. V., Zeifman A. A., Titov I. Y., Svitanko I. V., Lipkin A. V., Stroylov V. S., Stroganov O. V., Novikov F. N., Chilov G. G. Efficacy of novel Syk-kinase inhibitors MT-SYK-03 and MT-SYK-322 in cellular models of autoimmunity and cancer // *Mendeleev Communications*. – 2012. – Т. 22, № 6. – С. 287–289.
17. Zeifman A. A., Titov I. Y., Svitanko I. V., Rakitina T. V., Lipkin A. V., Stroylov V. S., Stroganov O. V., Novikov F. N., Chilov G. G. Rational design and synthesis of novel Syk-kinase inhibitors // *Mendeleev Communications*. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 73–74.
18. Romashov L. V., Zeifman A. A., Zakharenko A. L., Novikov F. N., Stroilov V. S., Stroganov O. V., Chilov G. G., Khodyreva S. N., Lavrik O. I., Titov I. Y., Svitan'ko I. V. Rational design and synthesis of new PARP1 inhibitors // *Mendeleev Communications*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 15–17.
19. Кравченко А. Н., Баранов В. В., Нелюбина Ю. В., Газиева Г. А., СВИТАНЬКО И. В. Диастереоселективный синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(-тионов) и их строение // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. – 2012. – Т. 61, № 1. – С. 63–74.
20. Sukhorukov A. Y., Andryushkevich S. O., Chilov G. G., Zeifman A. A., Svitanko I. V., Ioffe S. L. The first synthesis and molecular docking studies of diastereomerically pure substituted 4-amino-7-hydroxyheptanoic acids // *Mendeleev Communications*. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 183–185.
21. Svitanko I. V., Devetyarov D. A., Tcheboukov D. E., Dolmat M. S., Zakharov A. M., Grigor'eva S. S., Chichua V. T., Ponomareva L. A., Kumskov M. I. QSAR modeling on the basis of 3D descriptors representing the electrostatic molecular surface (ambergris fragrances) // *Mendeleev Communications*. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 90–91.
22. Zernov V. V., Svitan'ko I. V., Kumskov M. I. Application of pattern recognition algorithms to the structure-activity prediction problem: construction of a mathematical model of the amber odor // *Pattern Recognition and Image Analysis*. – 1998. – Т. 8, № 3. – С. 411–413.

23. Makeev G. M., Kumskov M. I., Svitan'ko I. V., Zyryanov I. L. Recognition of spatial molecular shapes of biologically active substances for classification of their properties // Pattern Recognition and Image Analysis. – 1996. – Т. 6, № 4. – С. 795–808.
24. Svitan'ko I. V., Zyryanov I. L., Kumskov M. I., Khmel'nitskii L. I., Suvorova L. I., Kravchenko A. N., Markova T. B., Lebedev O. V., Orekhova G. A., Belova S. V. The surface molecular potential method for calculating the structure–activity relationship for psychotropic compounds // Mendeleev Communications. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 49–51.
25. Kumskov M. I., Zyryanov I. L., Svitan'ko I. V. A new method for representing spatial electronic structures of molecules in the problem of structure–biological activity relationship // Pattern Recognition and Image Analysis. – 1995. – Т. 3. – С. 477–484.
26. Svitan'ko I. V., Kumskov M. I., Zyryanov I. L., Suslov I. A. A Method for describing the molecular electrostatic potential in determining structure–activity relationship // Mendeleev Communications. – 1994. – Т. 4, № 5. – С. 161–162.
27. Зырянов И. Л., Кумсков М. И., Свитанько И. В. Задача выбора «точек представления» молекулярного электростатического потенциала при поиске зависимостей «структура – биологическая активность». / Зырянов И. Л., Кумсков М. И., Свитанько И. В.; – М., 1995 – 22 с. : ил. Библ. 12 назв. Деп. в ВИНТИ 22.09.95 № 2626-В-95.
28. Зырянов И. Л., Кумсков М. И., Свитанько И. В. Задача дискретизации межфрагментных расстояний при «эnumerационном» представлении молекул при поиске зависимостей «структура – биологическая активность». / Зырянов И. Л., Кумсков М. И., Свитанько И. В. – М., 1995 – 28 с. : ил. Библ. 18 назв. – Деп. в ВИНТИ 22.09.95 № 2625-В-95.

Авторские свидетельства на изобретения:

29. А.С. 1599426 СССР, МПК³ С 11 В 9/02. Способ получения абсолютного масла табака / Свитанько И. В., Скворцова А. Б., Филипенкова В. С., Дмитриева И. М., Бельфер А. Г., Терентьева Т. Е., Источникова И. С., Кащенко Г. Ф., Силаева Н. С.; заявитель и патентообладатель Всесоюзный научно-исследовательский институт синтетических и натуральных душистых веществ. – № 19884604261; заявл. 10.11.1988; опубл. 15.10.1990, – 2 с.: ил.

Устные доклады на конференциях:

30. Свитанько И. В. (докладчик, пленарный доклад), Медведев М. Г., Новиков Ф. Н., Стройлов В. С., Чилов Г. Г. // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский—2017», Иркутск, Россия, 27 августа – 2 сентября 2017.
31. Свитанько И. В. (докладчик), Стройлов В. С., Чилов Г. Г. Зейфман А. А., Строганов О. В. Моделирование активных структур как первая стадия направленного синтеза соединений с заданными свойствами. // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии "ОргХим-2013", Санкт-Петербург (пос. Репино), – 17–21 июня 2013 г., – С. 254–255.
32. Svitan'ko I. V. (докладчик), Zyryanov I. L., Zernov V. V. Surface Electrostatic Potentials in QSAR of biological activity // International Symposium "Computer Assistance in Chemical Research" – 17–18 декабря 1996 г. – Ярославль – С. P42.

Тезисы конференций:

33. Кумсков М. И., Зефирова Н. С., Свитанько И. В., Пономарева Л. А., Сенкова Т. Н. Унифицированный репозиторий QSAR моделей и молекул как система управления конфигурациями траекторий поиска зависимостей «структура-свойство». // Сборник «Труды 8-й международной конференции "Распознавание образов и анализ изображений: новые информационные технологии» (РОАИ-8-2007), – 2007. – Т. 2 – ЛКИ Москва. – С. 213–216.
34. Григорьева С. С., Кумсков М. И., Захаров А. М., Деветьяров Д. А., Пономарева Л. А., Свитанько И. В. Поиск представлений 3D структуры гибких молекул, адекватных данной биологической активности. // Сборник «Труды 8-й международной конференции "Распознавание образов и анализ изображений: новые информационные технологии» (РОАИ-8-2007), – 2007. – Т. 2 – ЛКИ Москва. – С. 245–248.
35. Сенкова Т. Н., Кумсков М. И., Миловидов А. Н., Свитанько И. В. Информационная система, поддерживающая процесс построения моделей прогнозирования свойств химических соединений // Сборник «Математические методы распознавания образов: 13-я Всероссийская конференция», – 2007 – Т. 13 – МАКС Пресс Москва, – С. 622–625.

36. Захаров А. М., Кумсков М. И, Свитанько И. В., Пономарева Л. А., Григорьева С. С., Чичуа В. Т. Описание амбровых одорантов на основе трехмерных дескрипторов молекулярных поверхностей в задаче «структура–свойство» // 3-й Международный симпозиум «Компьютерное обеспечение химических исследований (CACR–2006)». – 2006 – Ярославль – С. 24–25.
37. Svitanko I. V., Kumskov M. I., Tcheboukov D. E., Dolmat M. S., Zakharov A. M., Ponomareva L. A., Grigor'eva S. S., Chichua V. T. QSAR modeling on the base of electrostatic molecular surface (amber fragrances) // 16th European Symposium on Quantum Structure–Activity Relationships and Molecular Modelling – 10–17 сентября 2006 г. – Рим, Италия – С. 109–110.
38. Svitanko I. V., Zyryanov I. L. Surface electrostatic potentials in QSAR of biological activity: Musk odor and psychotropic activity models // 11th European Symposium on Quantitative Structure–Activity Relationships: Computer-Assisted Lead Finding and Optimization. – 1–6 сентября 1996 г. –Лозанна, Швейцария. – С. P-69.A–P-69.A.
39. Svitan'ko I. V., Kumskov M. I., Zyryanov I. L. Molecular electrostatic potential method in determination of structure–activity relationship // Ninth European Symposium on Organic Chemistry. – 18–23 июня 1995. – Варшава, Польша. – С. 256–256.