



ОКОВИТИЙ
Сергій Іванович —
член-кореспондент НАН
України, ректор Дніпровського
національного університету
імені Олеся Гончара

СУЧАСНІ МЕТОДИ КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИНИ: ВІД ФІЗИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Стенограма доповіді на засіданні Президії
НАН України 19 березня 2025 року

У доповіді обговорено результати наукових досліджень, спрямованих на розроблення та впровадження в Україні нових ефективних методів комп'ютерного моделювання фізико-хімічних властивостей різних речовин. Актуальність цієї наукової проблематики зумовлена нагальною потребою у вдосконаленні наявних і створенні принципово нових методів дослідження хімічних, фізичних та фармакологічних властивостей речовин, що є ключовою передумовою раціонального синтезу речовин із заданими характеристиками. Зазначено, що цей міждисциплінарний напрям активно розвивається в Дніпровському національному університеті імені Олеся Гончара в тісній співпраці з провідними науковими установами НАН України.

Шановні члени Президії НАН України!

Шановні колеги!

Насамперед хотів би подякувати за можливість представляти в цій поважній аудиторії Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара (ДНУ), який одночасно є і класичним, і, завдяки потужному технічному напрямку, космічним університетом України. У ДНУ сьогодні розвиваються наукові школи практично за всіма напрямками сучасної науки — природничими, технічними, інженерними, ІТ, гуманітарними, соціально-поведінковими тощо. Тому з метою активізації та розширення співпраці наукових установ Національної академії наук України з Дніпровським національним університетом імені Олеся Гончара пропоную підписати відповідний меморандум про співробітництво.

Повертаючись до теми моєї доповіді про сучасні методи комп'ютерного моделювання для дослідження речовин, слід зазначити, що комп'ютерне моделювання фізичних, хімічних та

фармакологічних властивостей молекул і міжмолекулярних комплексів методами квантової механіки, молекулярної механіки і молекулярного докінгу є потужним інструментом наукових досліджень, який поєднує наукові підходи фізики, хімії, біохімії, математики з комп'ютерними методами.

На сучасному етапі розвитку теорії і комп'ютерних потужностей такий підхід (комп'ютерне моделювання) дозволяє отримувати набір даних, який не лише може пояснити механізми перебігу фізичних, хімічних і біохімічних процесів (як правило, експеримент показує, що відбувається на макрорівні, тоді як моделювання вивчає поведінку на рівні молекул), а й має широкі прогностичні можливості, зокрема в пошуку нових лікарських речовин. Так, замість проведення повного експериментального циклу хімічних і біологічних досліджень для великої кількості (тисяч) сполук спочатку роблять скринінг, тобто виконують розрахунки їхніх біологічних властивостей, і на основі отриманих результатів виокремлюють кілька десятків сполук з найкращими характеристиками для подальшого цілеспрямованого синтезу й вивчення їхньої ефективності як лікарських речовин.

Наша наукова група зараз працює за такими основними напрямками:

- конструювання фізично адаптованих наборів базисних функцій для розрахунку електричних і магнітних властивостей молекул та міжмолекулярних комплексів;
- проведення розрахунків електричних і магнітних властивостей молекул;
- виконання розрахунків спектральних характеристик молекул;
- дослідження топології поверхні потенційної енергії органічних реакцій;
- комп'ютерне моделювання механізмів і кінетики реакцій розпаду високоенергетичних (вибухових) речовин та продуктів їх окиснення, їхньої взаємодії з іншими речовинами довілля;
- комп'ютерне моделювання взаємодії потенційних лікарських речовин з біохімічними об'єктами (ферментами та рецепторами фак-

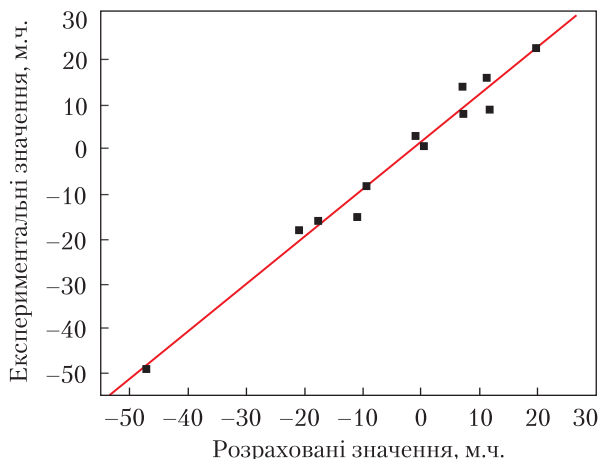


Рис. 1. Порівняння експериментальних та розрахованих із застосуванням базисного набору 6-31G** (II) значень величин хімічних зсувів δ для ядер ^{17}O у ЯМР-спектрах, м.ч.

тора росту) методами молекулярного докінгу, напівемпіричними квантово-механічними методами, а також гібридним методом QM/MM.

Розпочну з отриманих нами результатів щодо вдосконалення методів розрахунку електричних і магнітних властивостей за допомогою конструювання фізично адаптованих наборів базисних функцій.

Відома низка так званих універсальних наборів, розроблених для розрахунку енергії та інших властивостей. Однак для ефективного розрахунку конкретних властивостей актуальним є створення саме специфічних наборів.

Електромагнітна взаємодія проявляється через електричні та магнітні поля. При моделюванні поведінки системи, що зазнає впливу зовнішнього поля, постає завдання з визначення «викривлення» вихідного базису, що приводить до необхідності розв'язування неоднорідного одночастинкового рівняння Шредінгера:

$$\left[-\frac{1}{2}\Delta + V(r) - E \right] \chi(r) = \lambda W(r)\chi(r),$$

де $V(r)$ — потенціал, що визначає вид базисних атомних орбіталей; $W(r)$ — оператор збурення; λ — параметр теорії збурення.

Розв'язавши це рівняння для магнітного та електричного полів для різних атомів, ми отримали функції для відповідних базис-

них функцій, що дозволило створити пакет комп'ютерних програм POLMAG-3 для розрахунку поляризованості й величин магнітної сприйнятливості молекул. Цей пакет, порівняно з іншими відомими методами, дає кращу збіжність з експериментом і для поляризованості (табл. 1), і для магнітної сприйнятливості (табл. 2).

Ми також сконструювали базисні набори для використання зі стандартними комп'ютерними програмами. Ефективність одного з них для розрахунку величин хімічних зсувів ядер ^{17}O у спектрах ЯМР продемонстровано на рис. 1.

Отже, запропонований нами метод урахування залежності мінімального базису атомних орбіталей від параметра збурення дозволив здійснити його фізично виправдану адаптацію у відповідній збуренню області конфігураційного простору. Створені при цьому базисні набори демонструють високу точність розрахунку при значному скороченні витрат і часу порівняно зі стандартними наборами.

Для дослідження магнітно-анізотропного впливу епоксидного циклу на величину хіміч-

ного зсуву ядра ^1H , розташованого на відстані від 2,0 до 3,5 Å від оксиранового кільця, ми виконали розрахунки модельної системи «оксиран — метан», у якій молекулу метану послідовно переміщували в площинах, паралельних і перпендикулярних площині СОС епоксидного циклу. Ці розрахунки дозволили побудувати відповідні поверхні магнітного екранування ядра ^1H в молекулі метану. На основі отриманих результатів запропоновано нову модель розрахунку величини хімічного зсуву протона залежно від його просторового розташування відносно епоксидного циклу.

Ця модель дозволяє оцінити величини магнітного екранування ядер ^1H , виходячи лише з геометрії молекули, без прямого неемпіричного розрахунку. Модель можна використовувати для інтерпретації спектрів ЯМР ^1H епоксидних сполук, особливо великих молекул, до яких належать такі природні сполуки, як терпени й кортикостероїди.

Із застосуванням розроблених нами наборів базисних функцій ми розв'язали низку важливих задач, пов'язаних із встановленням струк-

Таблиця 1. Середні значення тензорів статичної дипольної поляризованості молекул, розраховані різними методами

Метод	Молекули, ат.од.			
	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	CH_3NH_2	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCN}$
HF/6-31G	38,47	32,44	18,04	42,57
HF/6-311++G(3d, 2p)	47,05	40,05	23,57	51,47
PBE1PBE/6-311++G(3d, 2p)	51,19	41,93	25,15	54,15
POLMAG-3/HF/6-31G	52,27	44,30	25,15	57,03
Експеримент	52,52	42,03	27,05	54,34

Таблиця 2. Середні значення магнітної сприйнятливості молекул, розраховані різними методами

Метод	Молекули, м.ч.				
	HF	H_2O	NH_3	CH_4	C_2H_6
HF/6-31G	-7,88	-9,01	-10,29	-11,61	-17,29
HF/6-311++G(d, p)	-9,58	-12,29	-14,94	-16,13	-24,72
POLMAG-3/6-31G	-9,70	-13,09	-16,76	-19,02	-27,06
Експеримент	-10,40	-13,12	-16,30	-17,40	-27,40

тури і таутомерних властивостей органічних сполук. Наведу лише кілька прикладів.

Так, порівняння експериментального коливального спектра 4-гідразінохіназоліну з розрахунком для трьох можливих таутомерів, які відрізняються один від одного положенням протона, чітко свідчить про те, що молекула існує переважно у формі третього таутомера (рис. 2). Так само порівняння розрахованих електронних спектрів похідних тріазолу в УФ-діапазоні з експериментальним спектром дало змогу встановити, що найкраще з експериментом узгоджується спектр таутомера, в якому наявні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки. На прикладі розрахунку електронного спектра молекули барвника астрафлоксину ми довели ефективність застосування наближення Франка—Кондона, яке дозволяє врахувати вібронну (коливальну) структуру смуг.

Велику увагу ми приділяємо також комплексному дослідженню механізмів реакцій. Відомі експериментальні методи ґрунтуються на дослідженні лише початкового й кінцевого станів окремих елементарних стадій процесу. Неможливість експериментальної фіксації перехідних станів зумовлена тим, що час їхнього «життя» становить близько 10^{-13} с, і на сьогодні немає приладів, які можуть фіксувати такі короткоіснуючі частинки під час перебігу реакції. Через це експериментальні методи дозволяють лише опосередковано формувати уявлення про повний шлях реакції. Єдиним джерелом інформації про геометричні й енергетичні характеристики структур, що відповідають критичним точкам на поверхні потенційної енергії (ППЕ) реакцій, у тому числі вихідних речовин, інтермедіатів, перехідних станів і продуктів хімічних перетворень, є квантово-хімічні розрахунки.

Ми дослідили десятки різних типів реакцій, але за браком часу я наведу лише кілька найбільш показових прикладів.

Так, на прикладі розкриття епоксидного циклу вперше було запропоновано й реалізовано алгоритм генерації маршрутів для багатоканальних біомолекулярних реакцій, який передбачає послідовне застосування методів

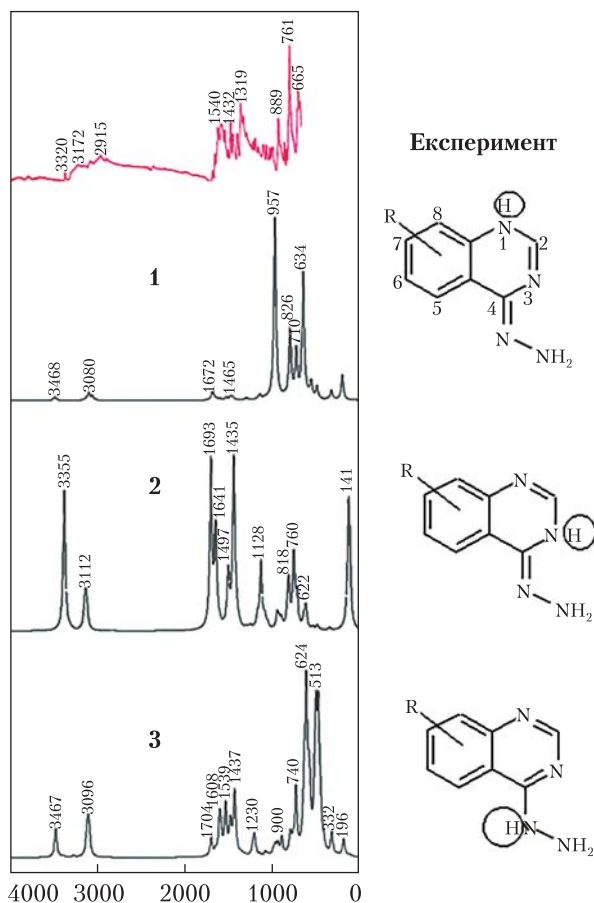
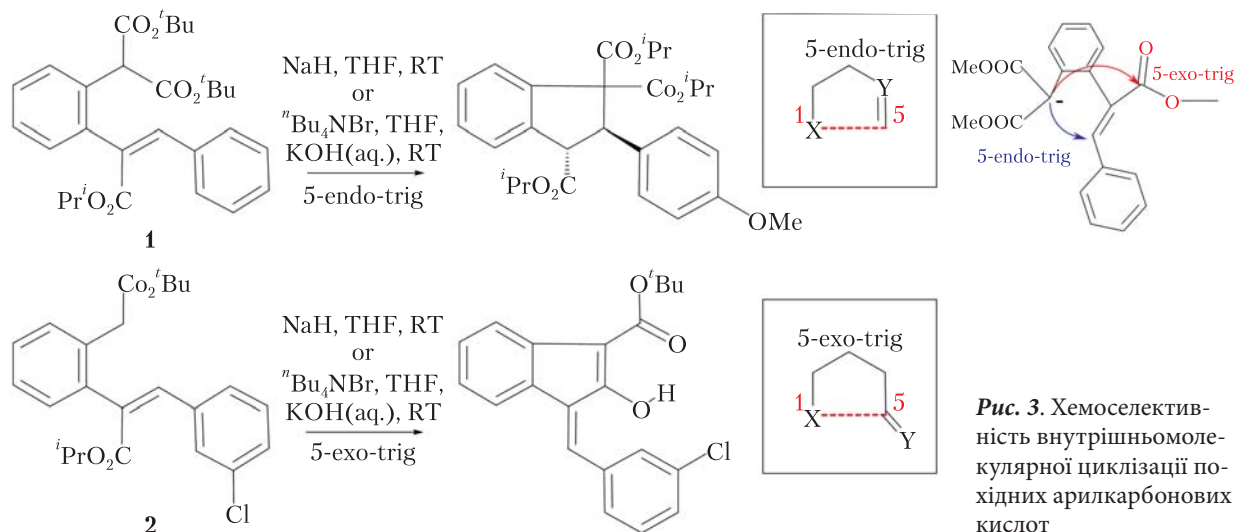


Рис. 2. Порівняння експериментального коливального спектра 4-гідразінохіназоліну з розрахованими спектрами для трьох можливих таутомерів

комп'ютерного моделювання від найшвидшого (ММ) для опрацювання великих масивів даних до найбільш точного (ДФТ) для отримання кінцевих результатів для вибраних каналів реакцій.

Для реакції епоксидування олефінів пероксикислотами отримано переконливі теоретичні підтвердження того, що вона відбувається за двостадійним бірадикальним механізмом через несиметричний перехідний стан стадії, яка визначає швидкість реакції (перенос атома О). На відміну від запропонованого раніше одностадійного механізму реакції, що перебігає через симетричний перехідний стан із закритою електронною оболонкою, запропонований нами механізм дозволив пояснити особливості



взаємодії циклопропену з пероксикислотами, а саме: відсутність на поверхні потенційної енергії мінімуму, який відповідає епоксидциклопропану.

Доведено вирішальну роль термодинамічного контролю для енантіо- і стереоселективної реакції циклізації з утворенням інданів (результати цього дослідження опубліковано в одному з найрейтинговіших журналів — *Nature Chemistry* [1]). Як видно з рис. 3, шлях 5-endo-trig є невигідним унаслідок локалізації заряду на карбонільному атомі кисню, а шлях 5-exo-trig завдяки електростатичній взаємодії відповідає стабілізації.

Визначено вплив розміру і типу координації протіона на механізм каскадної реакції внутрішньомолекулярної циклізації. Встановлено, що однією з передумов утворення кінцевих продуктів є рухливість протона [2].

Слід зазначити, що два останні з перелічених проектів ми реалізовували разом із колегами з Оксфордського університету.

Особливої актуальності в умовах повномасштабного вторгнення РФ набуває проведення нашою групою комп'ютерне моделювання механізмів і кінетики реакцій розпаду високоенергетичних (вибухових) речовин та продуктів їх окиснення, а також їхньої взаємодії з іншими речовинами довкілля. Це реакції гідролізу, фотолізу, окиснення та відновлення. Розроблено

теоретичні підходи до вивчення механізмів і кінетики реакцій нітроароматичних сполук і циклічних нітроамінів, що дозволяє прогнозувати методи ефективного видалення їх із навколишнього середовища. Це важливо для відновлення екології в післявоєнний період, з огляду на масоване застосування бойових речовин, які справляють сильний негативний вплив на довкілля.

На прикладі цих реакцій розроблено метод моделювання кінетики багатоступеневої реакції, який складається з таких етапів (рис. 4):

- генерування на основі квантово-хімічних розрахунків багатадійного енергетичного профілю трансформації реагентів у продукти;
- конвертація вільних енергій активації у низку констант швидкості для всіх стадій реакції за допомогою формул:

$$k_{uni} = \frac{k \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G_T^\ddagger}{RT}};$$

$$k_{bi} = \frac{k \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G_T^\ddagger}{RT}} \cdot \left(\frac{1}{c}\right);$$

- конструювання диференціальних кінетичних рівнянь для всіх учасників реакційного процесу (реагентів, інтермедіатів та продуктів):

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

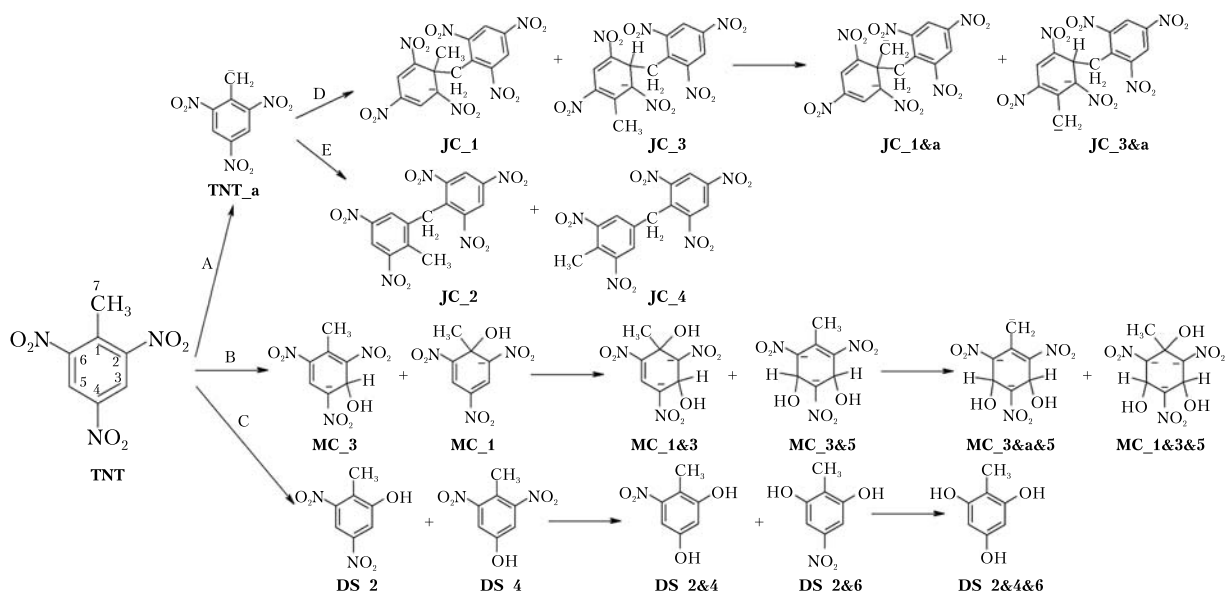


Рис. 4. Генерування багатостадійного енергетичного профілю трансформації реагентів у продукти, що ґрунтується на квантово-хімічних розрахунках, як перший етап методу моделювання кінетики багатоступеневої реакції: А — відщеплення гідрогену; В — утворення комплексів Мейзенгеймера; С — заміщення групи NO_2 групою OH ; D — утворення комплексів Яновського; Е — заміщення групи NO_2 аніоном TNT_a

$$\sum_i \frac{dn_i}{dt} = \sum_{(j,m \neq i)} k_{ji} n_j n_m - n_i \sum_{(l,o \neq i)} k_{il} n_o;$$

- розв'язання рівнянь за допомогою програми Mathcad;
- графічне представлення кінетичних кривих.

І на завершення хотів би розповісти про ще один перспективний напрям наших досліджень, в основі якого лежить комп'ютерне моделювання взаємодії потенційних лікарських речовин з біохімічними об'єктами, зокрема ферментами та рецепторами фактора росту, методами молекулярного докінгу, напівемпіричними квантово-хімічними методами, а також гібридним методом QM/MM, який поєднує квантово-механічні і молекулярно-механічні методи. Розраховані нами величини

енергії взаємодії між деякими флавонолами і ферментом протейніназою СК2 людини добре узгоджуються з показниками біологічної активності, що дає змогу використовувати таке моделювання для прогнозування біологічної активності нових, ще не досліджених сполук.

Було також досліджено взаємодію ципрофлоксину і сполуки з амінокислотними залишками та нуклеотидами активного сайту ДНК гірази [3]. Отримані [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]-тріазол-5-іл)феніл]аміни виявляють значну протистафілококову активність і заслуговують на подальше детальне вивчення як ефективні антибактеріальні засоби.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик

REFERENCES

1. Johnston C., Kothari A., Sergeieva T., Okovytyy S., Jackson K., Paton R., Smith M. Catalytic enantioselective synthesis of indanes by a cation-directed 5-*endo-trig* cyclization. *Nature Chem.* 2015. 7: 171—177. <https://doi.org/10.1038/nchem.2150>
2. Kiss E., Campbell C., Driver R., Jolliffe J., Lang R., Sergeieva T., Okovytyy S., Paton R., Smith M. A Counterion-Directed Approach to the Diels—Alder Paradigm: Cascade Synthesis of Tricyclic Fused Cyclopropanes. *Angewandte Chemie.* 2016. **128**(44): 14017—14021. <https://doi.org/10.1002/ange.201608534>
3. Shabelnyk K., Fominichenko A., Antypenko O., Gaponov O., Koptieva S., Shyshkina S., Voskoboinik O., Okovytyy S., Kovalenko S., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Antistaphylococcal Triazole-Based Molecular Hybrids: Design, Synthesis and Activity. *Pharmaceuticals.* 2025. **18**(1): 83. <https://doi.org/10.3390/ph18010083>

Sergiy I. Okovytyy

Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4367-1309>

MODERN METHODS OF COMPUTER MODELING FOR THE STUDY OF SUBSTANCES:
FROM PHYSICAL CHARACTERISTICS TO MEDICAL APPLICATIONS

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, March 19, 2025

The report discusses the results of scientific research aimed at developing and implementing in Ukraine new effective methods of computer modeling of the physical and chemical properties of various substances. The relevance of this scientific issue is due to the urgent need to improve existing and create fundamentally new methods for studying the chemical, physical and pharmacological properties of substances, which is a key prerequisite for the rational synthesis of substances with given characteristics. It is noted that this interdisciplinary area is actively developing at Oles Honchar Dnipro National University in close cooperation with leading scientific institutions of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Cite this article: Okovytyy S.I. Modern methods of computer modeling for the study of substances: from physical characteristics to medical applications (transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, March 19, 2025). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2025. (5): 54—60. <https://doi.org/10.15407/vsn2025.05.054>