Министерство образования и науки Республики Казахстан

Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова

Сәбитова А.Ғ.

Тукубекова A.C.

Умарова К.М.

Разработка методики виртуального скрининга люпинина и его производных

с помощью молекулярного докинга

**ДИПЛОМНЫЙ ПРОЕКТ**

специальность 5B074800-Технология фармацевтического производства

Караганда 2022

**Министерство образования и науки Республики Казахстан**

**Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова**

 «Допущен к защите»

Заведующий кафедрой

 органической химии и полимеров

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т.С. Жумагалиева

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

**на тему: «Разработка методики виртуального скрининга люпинина и его производных с помощью молекулярного докинга»**

**по специальности 5B074800-Технология фармацевтического производства**

**Выполнили: А.Ғ. Сәбитова**

**A.C. Тукубекова**

**К.М. Умарова**

**Научный руководитель,**

**к.х.н., доцент И.А. Пустолайкина**

**Караганда 2021**

Карагандинский университет им. Е.А.Букетова

Факультет химический

Специальность 5B074800-Технология фармацевтического производства

Кафедра органической химии и полимеров

«Утверждаю»

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

«3» ноября 2021г.

**ЗАДАНИЕ**

**на выполнение дипломной работы (проекта)**

Студенту Сәбитовой Айсұлу Ғабитқызы,Тукубековой Анеле Саятовне, Умаровой Камиле Муратовне, 4 курс, гр. ТФП-40р g/z, специальность 5B074800-Технология фармацевтического производства», очная форма обучения курс, группа, специальность, форма обучения

1.Тема дипломной работы (проекта) «Разработка методики виртуального скрининга люпинина и его производных с помощью молекулярного докинга» утверждена приказом ректора от «02» ноября 2021г. № 1105.

2. Срок сдачи студентом законченной работы «24» апреля 2022г.

3. Исходные данные к работе (законы, литературные источники, лабораторно-производственные данные).

1. Dodziuk, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. – Warsaw: Willey-VCH, Weinheim, 2016. – 504 p.
2. Frumming, K. Cyclodextrins in Pharmacy / K. Frumming, J. Szejtli. – Dordrecht–Boston: Kluwer Academic Publishers, 2018. – 218 p.
3. Szejtli, J. Cyclodextrin Technology / J. Szejtli. – Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2018. – 441 p.

4. Перечень вопросов, подлежащих к разработке в дипломной работе (проекте).

1) Методы квантовой химии.

2) Строение и свойства β-циклодекстрина, кверцетина.

5. Перечень графических материалов (чертежи, таблицы, диаграммы и т.д.).

1) Структурные модели β-циклодекстрина, кверцетина, их комплексов.

2) Диаграммы распределения зарядовой плотности в расчетных структурах.

3) Пиктограммы ВЗМО расчетных структур.

6. Перечень основной рекомендуемой литературы.

1. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H. B. et al. Gaussian 16, Revision B.01. – Wallingford: Gaussian Inc., 2016. http://gaussian.com
2. Dennington R., Keith T., & Millam J. GaussView, Version 6. - Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016. http://gaussian.com

7. Консультации по работе (с указанием относящихся к ним разделов работы).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Номер, название раздела, главы | Научный руководитель, консультант | Сроки получения задания | Задание выдал (подпись) | Задание принял (подпись) |
| 1. Теоретические основы квантово-химического маделирования  | Пустолайкина И.А. | Октябрь 2021 г. |  |  |
| 2. Методы квантово-химического моделирования | Пустолайкина И.А. | Ноябрь 2021 г. |  |  |
| 3. Квантово-химическое моделирование комплексов β-циклодекстрина с кверцетином | Пустолайкина И.А. | Декабрь 2021 г. |  |  |
| 4. Заключение | Пустолайкина И.А. | Февраль 2022 г. |  |  |

8. График выполнения дипломной работы (проекта)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №  | Этапы работы | Сроки выполнения этапов работы | Примечание |
| 1 | Утверждение темы дипломного проекта | Ноябрь 2021 г. |  |
| 2 | Сбор материалов для подготовки дипломного проекта | Октябрь – ноябрь 2021 г. |  |
| 3 | Подготовка теоретической части дипломной работы (проекта) (Глава 1) | Декабрь 2021 г. | До отъезда на практику |
| 4 | Подготовка аналитической части дипломной работы (проекта) (Глава 2-3) | Февраль 2022 г. | Во время практики |
| 5 | Завершение чернового варианта полного текста дипломной работы (проекта) | Март 2022 г. | На первой неделе после окончания практики |
| 6 | Предоставление дипломной работы (проекта) на предзащиту | Апрель 2022 г. | Во время обзорных лекций |
| 7 | Предоставление дипломной работы (проекта) на рецензию | Апрель 2022 г. |  |
| 8 | Предоставление окончательного варианта дипломной работы (проекта) с отзывом научного руководителя и рецензией | 24 апреля 2022 г. |  |
| 9 | Защита дипломной работы(проекта) | Июнь 2022 г. | В соответствии с расписанием ГАК |

Дата выдачи задания «3» ноября 2021г.

Научный руководитель \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Пустолайкина И.А., к.х.н., доцент

 подпись Ф.И.О., ученое звание, должность

Задание принял: студент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Уразбекова С.Т.

 подпись Ф.И.О

Задание принял: студент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Уразбекова С.Т.

 подпись Ф.И.О

Задание принял: студент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Умарова К.М.

 подпись Ф.И.О

СОДЕРЖАНИЕ

[Введение 6](#_Toc96110470)

[1 Виртуальный скрининг и молекулярный докинг как инструменты компьютерного моделирования свойств анализируемых веществ 8](#_Toc96110471)

[1.1 Методика виртуального скрининга и докинга 8](#_Toc96110472)

[1.2 Виды молекулярного докинга 13](#_Toc96110473)

[1.3 Энергия связывания лиганда с белком 15](#_Toc96110474)

[2 Рациональная разработка лекарственных веществ методами молекулярного моделирования 20](#_Toc96110475)

[3 Виртуальный скрининг люпинина и его производных 21](#_Toc96110476)

[Заключение 22](#_Toc96110477)

[Список использованной литературы 24](#_Toc96110478)

[**Приложение 1** 25](#_Toc96110479)

[**Приложение 2** 29](#_Toc96110480)

[0 29](#_Toc96110481)

# Введение

Одним из стратегических направлений развития фармацевтической отрасли в Республике Казахстан является разработка новых лекарственных препаратов. Реальным лабораторным экспериментам с применением реальных веществ предшествует выбор модельного химического соединения, воспроизводящего их структурные и физико-химические свойства. Методы *in silico* компьютерного моделирования позволяют рассчитать необходимые физико-химические свойства и получить информацию о структурно-пространственном поведении исследуемых молекул.

Методы молекулярного моделирования, первоначально направленные на разработку лекарственных средств, позволяют сравнить ряд химических соединений между собой и доказать идентичность характера взаимодействия с выбранным рецептором. Следует отметить, что результатов молекулярного моделирования недостаточно для однозначного прогнозирования фармакологической активности, но они вполне приемлемы для сравнения физико-химических и структурных свойств веществ [40,56].

Молекулярный докинг как метод молекулярного моделирования позволяет прогнозировать механизм взаимодействия исследуемой малой молекулы (лиганда) с трехмерной мишенью-рецептором (белком) [64,102]. В настоящее время существуют цифровые платформы и программное обеспечение, основанные на принципах молекулярного докинга: AutoDock, SIB, FlexX, Glide, Gold, Dock4, и ряд других [45,56,57,64,66,68]. Методы молекулярного докинга делятся на две группы:

- «жесткий» докинг – не учитывает конформационную подвижность рецептора и лиганда;

- «гибкий» докинг – учитывает конформационную подвижность лиганда и рецептора.

Результатом докинга является получение той конформации лиганда, обеспечивающей оптимальное взаимодействие с структурной мишенью.

Оценочная функция докинга (ОФ), определяется свободной энергией связывания лиганда. ОФ, используемые в процессе докинга, служат для вычисления примерной энергии комплексов и ранжирования различных предполагаемых конформаций лиганда в сайте связывания [66].

Целью настоящей работы ставилось выполнение теоретического моделирования и изучения комплексов включения кверцетина с β-циклодекстринами.

В качестве объектов исследования выступили кверцетин (3,3',4’,5,7- пентагидроксифлавонон) и β-циклодекстрин. Предмет исследования- структура и стабильность комплексов включения кверцетина с β- циклодекстрином.

Кверцетин повсеместно используется в пищевых продуктах и фармацевтической промышленности, благодаря своим исключительным противовоспалительным свойствам, противоаллергическому, антиоксидантному и противоопухолевому действию.

 Использование кверцетина ограничено из-за его плохой растворимости в воде, низкой пероральной биодоступности и быстрой фотодеградации. Комплексообразование малорастворимых соединений с циклодекстринами представляют собой хорошо известный подход по улучшению их физико-химических свойств и биодоступности. Инкапсуляция - эффективный метод не только для улучшения растворимости и биодоступности, но также и для защиты соединений и повышения их устойчивости к кислороду, температуре и свету.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ литературных данных об объектах и предмете исследования – кверцетине (3,3',4’,5,7- пентагидроксифлавонон) и β-циклодекстринах;
2. Изучить методику применения квантово-химических расчетов для молекулярного моделирования комплесов включения циклодекстринов;
3. Провести квантово-химическое моделирование комплексов включения кверцетина с β-циклодекстрином;
4. Выполнить анализ полученной геометрической структуры комплексов включения и оценку их термодинамической стабильности;
5. На основании полученной расчетной информации сформулировать выводы и дать предложения по дальнейшей разработке данной проблемы.

Для решения поставленных задач будет применен комплекс взаимно проверяющих и дополняющих друг друга методов исследования. Теоретические методы: изучение и анализ научной, методической литературы; анализ современных методов квантовой химии. Экспериментальные методы: оптимизация геометрии комплексов с помощью методов молекулярной механики ММ, оценка энергетических характеристик с помощью полуэмпирических РМ3 расчетов.

Квантово-химические расчеты будут проводиться на персональном компьютере Acer Aspire E1-571G с процессором IntelCorei7-3612QM с тактовой частотой 2,1ГГц, оперативной памятью 6Гб и дисковой памятью 1Тб в среде операционной системы Windows 10. Оптимизация геометрических параметров и расчет относительных энергий будет выполняться с помощью программного пакета HyperСhem 8.0.

# 1 Виртуальный скрининг и молекулярный докинг как инструменты компьютерного моделирования свойств анализируемых веществ

##

## 1.1 Методика виртуального скрининга и докинга

В настоящее время методы молекулярного моделирования крайне популярны в научной среде и в фарминдустрии. Процедура вычислительного или параметрического анализа объектов (практически любых) с целью отбора или профилирования их по заданным свойствам называется скринингом. В быту мы часто сталкиваемся с таким процессом, даже не задумываясь. Ярким примером может служить поиск литературы в научных библиотеках: мы ищем квантовую химию, молекулярное моделирование, хемоинформатику и т.п. В результате с каждым запросом мы сужаем область рассматриваемых объектов (в данном случае книг). Это и есть метод пошаговой приоритезации, где с каждым шагом мы вводим всё более специфические наборы параметров, тем самым сужая областьпоиска. Итогом такой работы, как правило, является ограниченный набор 5 элементов (книг, структур или объектов) с параметрами, в максимальной степени соответствующими нашим запросам. Такая выборка называется максимально обогащённой или хит-листом.

В дизайне новых фармакологически активных веществ, как правило, это список химических соединений, рекомендуемых для экспериментальной оценки их биологической активности на предмет модуляции конкретного
патологического процесса, ассоциированного с заболеванием.

Молекулярный докинг – это процедура, позволяющая оценить степень комплементарности молекулярной структуры в соответствующей активной полости молекулярной мишени, отвечающей за те или иные функции. Результатом докинга является количественная оценка качества заполнения активного сайта, энергии сродства к данному сайту, категорирование ключевых фрагментов молекулярной структуры, отвечающих за молекулярное распознавание сайта связывания.

Как любая научная работа процедура виртуального скрининга химических соединений требует наличия вычислительных мощностей и владения техникой молекулярного докинга. Для выполнения проекта по молекулярному моделированию нужны четыре основных компонента, которые позволят сформировать единый вектор полноценного научного исследования:

- навыки владения методологиями научных исследований;

- программное обеспечение;

- вычислительные ресурсы;

- информация о мишени, модуляции её активности, актуальности и
медицинского значения.

Кроме того, для осознанной работы в области и молекулярного моделирования необходимо представлять себе, на каких физических принципах основаны инструменты и методы молекулярного моделирования, а также ориентироваться в математических выкладках, лежащих в основе алгоритмов прикладного программного обеспечения. Без этих знаний не представляется возможным осмысленно проводить вычисления, подбирая параметры и группы параметров, а также анализировать полученные результаты.

Весь процесс конверсии молекулярных структур в код, который может интерпретироваться машиной, очень сложная задача, которая решалась в течение десятилетий. Вся сложность поставленной задачи заключается в мультипараметричности рассматриваемых систем. Причем чем выше уровень организации, тем больше параметров, которые необходимо параметризовать, изучить их вклад в структуру, активность, оценить их взаимосвязь. С одной стороны, учёт всех возможных параметров в моделировании – это большая проблема, которая приводит к тому, что исследователь получает результаты с некой долей приближения, т.е. только с определённым уровнем достоверности, который зависит от вычислительных методов, подходов, навыков исследователя, и часто – интуиции.

Однако использование различного рода приближений является одновременно и достоинством методов молекулярного моделирования. Стоит иметь в виду, что чем больше параметров в системе, тем сложнее её математический аппарат. Примером могут служить квантово-химические расчёты, где на основе теории функционала плотности (density functional theory, DFT) производится расчёт характеристик молекулярных структур, их свойств, реакционной способности и т.д. Как следствие, мы имеем большой набор математических функций, которые сложны к вычислению, что выливается в повышении требований к ресурсам и увеличении времени расчётов. Следовательно, для больших молекулярных структур данные методы неприменимы.

Решением проблемы стало использование приближения Борна-Оппенгеймера [1]:

𝛹(𝑟, 𝑅) = 𝛹*𝑒l*(𝑟, 𝑅) ∗ 𝛹*𝑛uc*(𝑅),

где для упрощения движением ядер пришлось пренебречь (Ψel и Ψnuc – волновые функции электронов и ядер соответственно, r и R – координаты электронов и ядер соответственно).

Далее было постулировано, что геометрия молекулярной структуры есть функция зависимости от координат атомов:



Однако, атомы в молекуле не существуют по отдельности, а взаимодействуют, и взаимодействия эти разнообразны. Именно их сочетание определяет геометрию исследуемых молекулярных структур.

Набор параметров, описываемых уравнениями, характеризующий те или
иные взаимодействия как внутри молекул, так и между ними, называют
силовым полем [2].

Молекулярные взаимодействия, также известные как потенциалы, всегда формируют силовое поле. Силовое поле — математическое описание классических сил и энергий между частицами (атомами), а энергия является функцией координат атомов. Уравнение силового поля состоит из набора функций, описывающих характеристики молекул и их взаимодействий. Силовое поле содержит дополнительные параметры функций потенциала, которые подобраны для каждого типа молекулярной структуры (белок, нуклеиновая кислота и т.д.). Оно должно быть не только достаточно простым, чтобы его можно было быстро оценить, но и достаточно детальным, чтобы воспроизводить ключевые характеристики моделируемой системы.

В основном силовые поля классифицируют следующим образом:

- специфические - много параметров, ограниченная применимость, высокая точность (созданы в научных лабораториях для изучения ограниченных наборов структур);

- общие - меньшее количество параметров, больше обобщений, широкая применимость, более низкая точность.

Источниками данных для представления силовых полей в виде набора формул являются:

- экспериментальные данные (из данных рентгеноструктурного анализа, сокращенно РСА);

- теоретические расчёты (квантовая химия).

Многие силовые поля используют аналогичные математические уравнения, но отличаются параметры, используемые в уравнениях. Смешивать параметры разных силовых полей опасно, так как можно получить недостоверные и даже абсурдные с точки зрения физики результаты.

Перечислим наиолее популярные силовые поля;

• AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) [3];

• CHARMM (Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics) [4];

• GROMOS (GROenigen Molecular Simulation) [5];

• OPLS (Optimized Potential for Liquid Simulations) [6], [7];

• MMFF (Merck Molecular Force Field) [8];

• DREIDING Силовое поле созданное Mayo и соавт., 1990 [9];

• UFF Универсальное силовое поле разработки Rappe и соавт., 1992[10];

• CVFF/PCFF Силовые поля для фторированных углеводородов [11];

• MMx Силовые поля молекулярной механики разработанные Allinger и соавт. для расчётов на малых молекулах [12];

• COMPASS Коммерчески доступное силовое поле от Accelrys inc [11].

При этом функции потенциалов в силовом поле могут быть описаны с помощью выражения;



Вся энергия системы является суммой вкладов различных типов взаимодействий, где первые три слагаемых потенциалы, относящиеся к связанным атомам, последние два – к несвязанным.

Растяжение связей описывается простой гармонической функцией, где имеется некое равновесное состояние r0 с силовой константой kb, которая определена для каждой пары связанных атомов.



Это довольно плохое приближение при экстремальных значениях r, но связи обычно настолько жесткие, что они работают для умеренных колебаний. Точность может быть повышена за счёт ввода потенциала Морзе:



где

De – энергия диссоциации (глубина потенциальной ямы),

а — подгоночный коэффициент (её ширина).

Энергия изгибания связей также описана в виде гармонической функции, где равновесный угол θ0 с силовой константой kθ. Определена для каждой тройки связанных атомов.



Силовые константы для изгибания имеют тенденцию быть меньше чем силы растяжения в 5-7 раз. Также следует понимать, что могут быть другие вклады в энергию изгиба из несвязанных энергий атомов, соединённых со связанной парой атомов.

Энергия скручивания определяется между любыми четырьмя связанными атомами и зависит от торсионного угла φ между двумя плоскостями, включающими первый и три последующих атома, вовлечённых в процесс скручивания.



Торсионный угол учитывает те взаимодействия между атомами, которые не описаны несвязными взаимодействиями. Например, данный параметр может быть использован для описания энергетических барьеров вращения связи в зависимости от локализации электронных плотностей.

Разница в электроотрицательности между атомами порождает неравномерное распределение заряда в молекуле. Часто различия электроотрицательности представлены как дробные точечные заряды (q) внутри молекулы, обычно центрированные на ядрах (парциальные атомные заряды).

Энергия электростатического взаимодействия рассчитывается как сумма взаимодействий между частичными зарядами атомов, используя закон Кулона. Естественно, это уравнение также используется для моделирования взаимодействий между интегральными зарядами, например, между ионами



Проблема с этим подходом заключается в том, что нет такой вещи, как дробный электрон, поэтому нет идеального метода для получения парциальных зарядов атомов.

Несвязанные взаимодействия, которые не являются электростатическими (например, между атомами в благородном газе), обозначены Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями. Эта компонента содержит дисперсию и компоненты ближнего действия. Дисперсионные взаимодействия образуются из мгновенных притягивающихся друг к другу диполей, возникающих при флуктуациях внутри молекулярного электронного облака. Короткодействующие взаимодействия всегда неблагоприятны. Также выделяют обмен или перекрывание электронных оболочек. Оно происходит между электронами с одним и тем же спином, поэтому они не занимают одну и ту же область в пространстве (принцип исключения Паули).

В целом, электростатическая энергия представлена с использованием набора парциальных атомных зарядов. Энергия Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий имеет как слабо притягивающее, так и сильно отталкивающие компоненты и возникает из-за корреляции электронов. Дисперсионный вклад всегда отрицателен, тогда как короткодействующая энергия всегда характеризуется отталкиванием. Торсионные взаимодействия описывают свойства вращения связи, которые возникают из неклассических эффектов, таких как делокализация электронов. Остальные условия связи и угла описывают ковалентное связывание. При наличии силового поля можно проводить практически любые операции с химическими структурами в трёхмерном пространстве. Причём, в зависимости от типа силового поля и его универсальности можно работать как с малыми молекулами, так и с супрамолекулярными структурами. Самые распространённые процедуры, которые доступны нам при наличии силового поля:

• минимизация энергии;

• молекулярная динамика;

• конформационный анализ;

• молекулярный докинг;

• генерация фармакофоров.

Точность вывода всех этих методов, очевидно, будет в большей или меньшей степени чувствительна к параметризации силового поля.

##  1.2 Виды молекулярного докинга

Молекулярный докинг – это компьютерное моделирование взаимодействия молекул. Основной целью выполнения молекулярного докинга является поиск реалистичных конформаций молекулярных соединений на основе количественной оценки оптимальности их взаимного пространственного расположения, структурной комплементарности и энергии связывания. Молекулярный докинг, как правило, выполняется на паре молекулярных соединений. Выделяют лиганд-белковый и белок-белковый докинг [1,2,50,53].

Процесс выполнения молекулярного докинга довольно условно можно разделить на две стадии: первая – стыковка соединений (docking), вторая – оценка образованной конформации (scoring). В зависимости от реализации, особенности и специфики алгоритмов, эмпирических соображений разработчиков процесс вычислений может сильно изменяться. В общем случае на вход процедуры подаются трѐхмерные структуры молекул, на выходе же необходимо получить некоторое, наиболее выгодное пространственное расположение молекул друг относительно друга, а также некоторую количественную оценку образованного соединения. В ряде случаев на вход может подаваться дополнительная информация различного рода. Как правило, это координаты области, в которой следует искать наилучшее место соединения.

Трѐхмерные структуры молекулярных соединений получают при помощи методов ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и рентгенографии. Значительное количество соединений, представляющих ценность для научного сообщества, опубликовано в открытом доступе [11-19]. Подобные базы данных содержат достаточно подробную информацию как о самой структуре, так и о деталях эксперимента, в процессе которого она была получена. Структуры сопровождаются информацией о соединениях, с которыми они взаимодействуют. Помимо этого, в свете высокой стоимости процедур рентгенографии и ЯМР трѐхмерные структуры молекулярных соединений могут предсказываться на основании уже известных трѐхмерных структур (полученных точными способами), например, при помощи метода QSAR [20].

Молекулярный докинг имеет значительное количество особенностей, на основании которых может быть классифицирован, но прежде всего, следует различать молекулярный докинг по типам молекулярных соединений, участвующих в процессе, так как этот фактор во многом является определяющим при выборе алгоритмов, которые используются при выполнении моделирования.

На основании типов соединений разделяют: белок-белковый и лиганд-белковый молекулярный докинг. Белок-белковый докинг [2, 5, 6, 23, 37, 38]подразумевает под собой моделирование взаимодействия нескольких белков и применяется для понимания процессов, протекающих в организме. Численные методы оптимизации, как правило, не используются для выполнения белок-белкового докинга, так как основным параметром, характеризующим успешность данного вида докинга, является структурная комплементарность, для анализа которой успешно применяется преобразование Фурье.

Целью лиганд-белкового докинга [1,2,25-30,32,35,36,39,42,47-53]является моделирование взаимодействия большой молекулы белка (несколько сотен атомов) и сравнимо малой молекулы (до нескольких десятков атомов), называемой лигандом. Модель молекулярного распознавания оказывает прямое влияние на процедуру докинга. Под моделью молекулярного распознавания подразумевается то, какие ограничения налагаются на взаимодействие молекулярных соединений друг с другом в процессе химической реакции. Первая модель, определяющая принципы молекулярного распознавания, была предложена в 1894 г. Фишером (Hermann Emil Fischer) и получила название модель «LockandKey», согласно которой молекула биомишени подходит к молекуле лиганда в случае, если они структурно комплементарны, т.е. подходят друг к другу, как ключ к замку. В настоящее время используется уточненная модель «inducedfit», предложенная Кошландом (Daniel Koshland) [21, 22]. Исходя из данной модели, молекулы не взаимодействуют как фиксированные структуры и в процессе взаимодействия могут претерпевать конформационные изменения. В частности, данная модель подразумевает ситуацию, когда некоторые боковые цепи молекулы белка смещаются таким образом, что образуется новая, более энергетически эффективная область для взаимодействия с молекулой лиганда. Модель «inducedfit» на данный момент является основой для выполнения гибкого докинга. Несмотря на то, что была показана подвижность молекул, участвующих во взаимодействии, моделирование этого процесса «как есть», т.е. с учѐтом всех известных законов, является ресурсоѐмкой процедурой,применяемой на практике крайне редко [53]. Как следствие, для ускорения моделирования применяются некоторые способы аппроксимации и упрощения. Одним из вариантов такого упрощения является различный учѐт подвижности молекул, что во многом определяет классы алгоритмов, использующиеся при выполнении моделирования [23-29], а также существенно влияет на скорость вычислений и точность результата.

На основании учета подвижности можно выделить:

– Фиксированный докинг. Вид докинга, не учитывающий подвижность молекул, участвующих во взаимодействии. Фиксированный докинг, как правило, не применяется для расчета лиганд-белкового взаимодействия и в основном используется для расчета белок-белковых соединений [23-25].

– Гибкий докинг. В свою очередь, данный вид докинга может подразделяться на несколько подвидов в зависимости от учета подвижности. Как правило, в расчет берется либо только подвижность лиганда [26-29], либо дополнительно подвижность некоторых цепочек биомишени [30-32]. Полная подвижность биомишени во внимание принимается редко [33-36] в свете высоких вычислительных затрат.

Следует отметить, что выполнение молекулярного лиганд-белкового докинга не является устоявшейся и шаблонной процедурой, несмотря на значительный период времени, в течение которого выполняются исследования в этой области. В целом это можно объяснить разнообразием целей, которые преследуются при выполнении докинга, что существенным образом сказывается на требованиях к производительности и точности конкретного решения.

Подавляющее большинство современных программ учитывает подвижность молекулы лиганда и в некоторых случаях подвижность (как правило, частично) молекулы биомишени [30, 35, 36]. При выполнении поиска оптимальной конформации на стадии стыковки выполняется перебор различных пространственных расположений молекул, участвующих в докинге. Даже при моделировании неподвижного лиганда такая задача включает в себя 6 степеней свободы (три степени вращения, три степени смещения), что уже является ресурсоѐмкой процедурой. При учѐте внутренних степеней свободы молекулы лиганда (торсионных углов) количество степеней свободы может возрастать значительно в зависимости от конкретного лиганда. Исчерпывающий поиск в такой ситуации становится невозможен за разумный период времени. В связи с этим в программах лиганд-белкового докинга активно применяются методы оптимизации[25-30, 39-41, 47-51]. При этом часто процесс оптимизации может быть разделѐн на два этапа: быстрая и неточная глобальная оптимизация, целью которой является определение некоторого приблизительного позиционирования лиганда в активном сайте (сайте связывания, binding site) биомишени; медленная локальная оптимизация для точного позиционирования лиганда в активном сайте биомишени.

Наиболее перспективным для разработки новых лекарственных препаратов является гибкий лиганд-белковый докинг с учѐтом подвижности лигандов, ориентированный на обработку больших баз химических соединений.

## 1.3 Энергия связывания лиганда с белком

В качестве оптимизируемой функции в большинстве программ выполнения докинга независимо от применяемого метода численной оптимизации, как правило, используется некоторый вариант функции оценки энергии связывания (binding energy) конформации, которая позволяет определить качество образованной конформации, т.е. ответить на вопрос о принципиальной возможности протекания такой реакции, а также выбрать, какая из реакций энергетически более предпочтительна. Энергия связывания должна быть оценена исходя из трѐх компонентов: свободной энергии лиганда без биомишени, свободной энергии биомишени без лиганда, свободной энергии образованной конформации (1). При этом основной целью является поиск минимума энергии.

Gbind=Gcomplex-(Gtarget+Gligand) (1)

В целях упрощения оптимизации ряд компонентов может быть исключен из вычислений. Так, при выполнении лигад-белкового докинга с учѐтом подвижности только лиганда из рассмотрения может быть исключена свободная энергия биомишени, так как биомишень не претерпевает изменений в процессе докинга, следовательно, для выполнения оптимизации еѐ энергия не обязательна.

На практике для выполнения докинга достаточно оценить только энергию образованной конформации и часть энергии лиганда. Согласно методам квантовой механики (молекулярно-механический подход), энергия может быть представлена как линейная комбинация нескольких компонент [2, 53-61]:

Etotal = Eintro+Einter, (2)

где

Eintro – энергия внутримолекулярного взаимодействия,

Einter – энергия межмолекулярного взаимодействия.

В свою очередь, энергиявнутримолекулярного взаимодействия может быть представлена как линейная комбинация следующих компонент:

Eintro = Ebond + Eangle + Etorsion, (3)

где

Ebond – энергия взаимодействия между атомами, разделѐнными одной ковалентной связью (атомы 5 и 3 на рисунке 1.1);

Eangle – энергия взаимодействия между тремя ковалентно-связанными атомами (атому 1, 2 и 3 на рисунке 1);

Etorsion – энергия взаимодействия между атомами, разделѐнными тремя ковалентными связями, образующими двугранный (торсионный) угол (атомы 1, 2, 3 и 4 на рисунке 1).



Рисунок 1 Модель атомов молекулы

Кроме того, иногда выполняется оценка *improper* двугранных углов, т.е. углов, образованных четырьмя соединѐнными ковалентными связями атомами, но при этом не образующих правильный двугранный угол (рисунок 2).



Рисунок 2 *Improper* двугранный угол

Было отмечено, что ряд подобных углов имеет устойчивые пространственные расположения [59,62, 63]. Энергия межмолекулярного взаимодействия может быть представлена как линейная комбинация следующих компонент:

Einter = Evdw + Eelec, (4)

где

Evdw– энергия Ван-дер-Ваальсового взаимодействия (атомы 2 и 5 на рисунке 1);

Eelec– энергия электростатического взаимодействия между заряженными атомами (атомы 1 и 6 на рисунке 1).

Также некоторые программы могут отдельно оценивать энергию водородных связей. Межмолекулярное взаимодействие вносит основной вклад в энергию связывания.

Энергию Ван-дер-Ваальсового взаимодействия рассчитывают на основе потенциала Леннарда-Джонсона:

 (5)

где rij – расстояние между взаимодействующими атомами,

r0ij– сумма Ван-дер-Ваальсовых атомов взаимодействующих атомов,

εij – размерность энергии взаимодействующих атомов.

Потенциал Леннарда-Джонсона отражает парное притяжения между атомами, находящимися на расстоянии больше суммы их Ван-дер-Ваальсовых радиусов в терме 6, а также парное отталкивание в случае, если атомы находятся на расстоянии меньше суммы Ван-дер-Ваальсовых атомов в терме 12. Часто потенциал Леннарда-Джонсона называются потенциалом 6-12. Энергию электростатического взаимодействия принято рассчитывать, базируясь на законе Кулона:

 (6)

где

qi, qj – заряды взаимодействующих атомов,

rij – расстояние между взаимодействующими атомами,

ε– диэлектрическая проницаемость среды,

332 – переводной коэффициент в ккал/моль.

Компоненты энергии внутримолекулярного взаимодействия Ebond, Eangle, Etorsion являются штрафными функциями (penalty functions), т.е. отражают влияние отклонения структуры от идеальной. В идеале суммарный вклад данных компонент должен стремиться к нулю. Энергия взаимодействия между атомами, разделѐнными одной ковалентной связью (Ebond), рассчитывается по формуле:

 (7)

где

b – длина ковалентной связи для некоторой пары атомов,

b0 – «идеальная» длинна ковалентной связи.

Энергия взаимодействия между тремя ковалентно-связанными атомами (Eangle):

 (8)

где

θ – валентный угол для некоторой группы из трѐх атомов,

θ0 – «идеальный» валентный угол.

Энергия взаимодействия между атомами, разделѐнными тремя ковалентными связями (Etorsion), вычисляется по формуле:

 (9)

где

χ – торсионный угол;

n – периодичность торсионного барьера;

δ – фазовый сдвиг.

Выполнение оценки конформации является чрезвычайно вычислительно затратной процедурой, поэтому при реализации конкретной оценочной функции часто применяются различного рода аппроксимации и упрощения с целью ускорения процедуры. Кроме того, очень часто при выполнении молекулярного докинга не стоит задача осуществить максимально приближенное к реальности моделирование, а необходимо произвести максимально быструю обработку (screening) некоторой большой базы лигандов с целью отобрать из нескольких миллионов вариантов несколько десятков или сотен для дальнейшего более точного моделирования. Соответственно, при выполнении такой процедуры нет необходимости добиваться максимальной точности в оценки энергии.

Корректная оценка энергии невозможна без правильно подобранных параметров, использующихся в формулах для расчета компонентов энергии. Совокупность таких параметров называется силовым полем. Силовые поля
различаются прежде всего механизмами типизации атомов молекул и, собственно, значениями параметров, которые характеризуют трѐхмерные структуры.

Существует значительное количество силовых полей и их различных модификаций. Наиболее популярными и общеупотребительными наборами силовых полей являются AMBER [54, 62, 71, 72], CHARMM [55, 63], MMFF [64], MM [65-67]. Указанные силовые поля ориентированы на различные типы химических соединений: нуклеиновые кислоты, белки, небольшие молекулы.

# 2 Рациональная разработка лекарственных веществ методами молекулярного моделирования

# 3 Виртуальный скрининг люпинина и его производных

# Заключение

Целью настоящей работы ставилось выполнение теоретического моделирования и изучения комплексов включения кверцетина с β-циклодекстринами.

В качестве объектов исследования выступили кверцетин (3,3',4’,5,7- пентагидроксифлавонон) и β-циклодекстрин. Предмет исследования- структура и стабильность комплексов включения кверцетина с β- циклодекстрином.

Для достижения цели исследования были решены следующие задачи:

1. Проведен анализ литературных данных об объектах и предмете исследования – кверцетине (3,3',4’,5,7- пентагидроксифлавонон) и β-циклодекстринах;
2. Изучена методика применения квантово-химических расчетов для молекулярного моделирования комплесов включения циклодекстринов;
3. Выполнено квантово-химическое моделирование комплексов включения кверцетина с β-циклодекстрином;
4. Сделан анализ полученной геометрической структуры комплексов включения и оценку их термодинамической стабильности;
5. На основании полученной расчетной информации сформулированы выводы и предложения по дальнейшей разработке данной проблемы.

Для моделирования и визуализации комплексов циклодекстринов с кверцетином были использованы возможности программы HyperСhem 8.0. Начальная структура β-циклодектрина была получена из базы данных PubcChem (PubChem SID24892722). Оптимизация геометрии комплексов выполнялась методом молекулярной механики ММ, оценка энергетических характеристик выполнялась с помощью полуэмпирических РМ3 расчетов.

Первоначально было выполнено квантово-химическое изучение структуры и свойств объектов исследования: молекул кверцетина и β-циклодекстрина. Сопоставление геометрических параметров молекул кверцетина и β-циклодекстрина позволило предположить, что молекула кверцетина может различным образом входить в полость циклодекстрина и образовывать комплексы состава 1:1 и 1:2. На основании сделанного предположения с помощью методов молекулярного моделирования была выполнена оптимизация геометрии комплексов включения системы кверцетин - β-циклодекстрин и оценена энергия комплексообразования.

Для соотношения 1:1 показано образование четырех типов структур комплексов, которые характеризуются разной степенью проникновения флавоноидного скелета в полость β-циклодектрина. Ориентация комплекса включения, в которой B-кольцо молекулы-«гостя» расположено вблизи вторичных гидроксилов полости β-диклодекстрина (Тип D 1:1), является предпочтительной по энергии. При таком комплексообразовании образуется одна межмолекулярная водородная связь. Величина дипольного момента данного вида комплекса, равная 1,838 Дебай, также является наиболее предпочтительной среди четырех рассматриваемых типов комплексов, так как между величиной дипольного момента системы флавоноида и ее антиоксидантной активностью показана обратная пропорциональная зависимость.

В целом по дипломной работе были сделаны следующие выводы:

1. На основании выполненного компьютерного моделирования с помощью программы HyperСhem 8.0 методами молекулярной механики и полуэмпирическим РМ3 показана возможность образования комплексов включения с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 между кверцетином и β-циклодекстрином;
2. Отмечено, что комплексообразование 1: 1 может происходить как за счет расположения кольца A кверцетина полностью в полости β-циклодекстрина, так и за счет расположения кольца В кверцетина полностью в полости β-циклодекстрина. Кофигурация комплекса 1:1, в которой B-кольцо молекулы-«гостя» расположено вблизи вторичных гидроксилов полости β-диклодекстрина (Тип D 1:1), является предпочтительной по энергии;
3. Показана примерно одинаковая термодинамическая стабильность комплексов включения кверцетина с β-циклодекстрином и в соотношении 1:1, и в соотношениях 1:2. Следовательно, вероятность образования и тех и других комплексов примерно одинаковая, и будет определяться, прежде всего, соотношением компонентов в исходной смеси;
4. Для всех исследуемых типов комплексов выполнена оценка энергии комплексообразования как разница в сумме полных энергий отдельных частиц и комплекса. Показана энергия комплексообразования порядка -60 ккал/мольдля комплексов состава 1:1 и порядка -70 ккал/моль – для комплексов состава 1:2.

В целом, поставленные цели и задачи решены в дипломной работе полностью. На основании сравнения полученных расчетных данных с экспериментальными сделан вывод о необходимости учета влияния растворителя и повышении уровня точности расчетов

# Список использованной литературы

1. Хельтье Х.-Д. и др. ; Под ред.: В.А. Палюлина, Е.В. Радченко ; Пер. с англ.: А.А. Олефиренко и др.: Молекулярное моделирование. - М.: БИНОМ, 2019. – 318с.
2. Ефремов Р.Г.: Молекулярное моделирование нано- и биоструктур. - М.: НОУДПО "Институт АйТи", 2011. – 130с.
3. Biomolecular Simulations: Methods and Protocols. L. Monticelli, E. Salonen, Eds. Methods in Molecular Biology, vol. 924. Springer, 2013. DOI: 10.1007/978-1-62703-017-5
4. Lewars E. Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. –NY: Kluwer Academic publishers, 2003. –471 p.
5. Leach A.R. Molecular Modelling. Principles and applications. –London:Pearson Education Ltd., 2001. –744 p

# **Приложение 1**

Z-матрица β-циклодекстрина

Name: C:\G09W\work\2021\2\beta-cd.mol

 MOPAC file created on 12/5 20:57:32 2021 by HYPERCHEM

H 00000.0000 0 00000.0000 0 00000.0000 0 0 0 0

C 00011.6998 1 00000.0000 0 00000.0000 0 1 0 0

C 00001.5239 1 00082.2710 1 00000.0000 0 2 1 0

C 00001.5363 1 00112.9974 1 00349.8729 1 3 2 1

C 00001.5263 1 00109.3502 1 00309.5926 1 4 3 2

C 00001.5295 1 00113.6744 1 00051.3495 1 5 4 3

C 00001.5357 1 00113.3243 1 00190.4041 1 6 5 4

O 00001.4153 1 00112.3929 1 00150.0004 1 3 2 6

O 00001.4145 1 00107.7334 1 00190.3224 1 4 3 2

O 00001.4141 1 00106.4837 1 00170.0761 1 5 4 3

O 00001.4149 1 00064.7209 1 00292.8666 1 2 1 5

O 00001.4091 1 00110.6046 1 00267.8100 1 7 6 5

H 00001.4203 1 00168.7508 1 00256.3867 1 2 1 10

H 00001.0901 1 00103.8716 1 00290.6242 1 3 2 11

H 00001.0915 1 00108.8683 1 00305.9376 1 4 3 8

H 00001.0872 1 00106.9744 1 00051.6021 1 5 4 9

H 00001.0919 1 00110.5031 1 00311.5512 1 6 5 10

H 00001.0901 1 00110.3959 1 00268.1223 1 7 6 11

H 00001.0900 1 00109.2158 1 00271.6988 1 7 6 17

H 00000.9629 1 00107.5032 1 00066.6099 1 8 3 14

H 00000.9659 1 00108.5530 1 00294.6782 1 9 4 15

H 00000.9629 1 00108.1707 1 00184.8949 1 12 7 19

C 00005.3174 1 00088.9068 1 00174.6241 1 2 1 10

C 00001.5245 1 00060.1463 1 00181.3615 1 23 2 11

C 00001.5370 1 00112.9043 1 00024.9411 1 24 23 2

C 00001.5272 1 00109.3901 1 00309.6588 1 25 24 23

C 00001.5289 1 00113.6304 1 00051.3909 1 26 25 24

C 00001.5359 1 00113.3309 1 00190.3352 1 27 26 25

O 00001.4150 1 00112.3912 1 00149.9414 1 24 23 27

O 00001.4153 1 00107.7292 1 00190.4019 1 25 24 23

O 00001.4143 1 00106.4240 1 00170.1129 1 26 25 24

O 00001.4143 1 00056.3793 1 00028.0858 1 23 2 11

O 00001.4096 1 00110.5262 1 00266.8716 1 28 27 26

H 00001.4199 1 00140.8530 1 00100.4168 1 23 2 11

H 00001.0911 1 00103.7921 1 00290.6744 1 24 23 32

H 00001.0914 1 00108.8525 1 00306.0453 1 25 24 29

H 00001.0875 1 00106.9822 1 00051.5791 1 26 25 30

H 00001.0911 1 00110.5603 1 00311.5393 1 27 26 31

H 00001.0896 1 00110.5401 1 00267.2538 1 28 27 32

H 00001.0910 1 00109.2675 1 00270.9420 1 28 27 38

H 00000.9622 1 00107.5660 1 00066.1066 1 29 24 35

H 00000.9643 1 00108.4999 1 00295.0058 1 30 25 36

H 00000.9625 1 00108.1205 1 00303.0458 1 33 28 39

C 00005.3185 1 00128.5139 1 00296.7797 1 23 2 11

C 00001.5243 1 00060.1053 1 00181.4439 1 44 23 32

C 00001.5368 1 00113.0358 1 00024.9438 1 45 44 23

C 00001.5269 1 00109.3248 1 00309.6891 1 46 45 44

C 00001.5296 1 00113.6781 1 00051.3234 1 47 46 45

C 00001.5351 1 00113.2862 1 00190.2831 1 48 47 46

O 00001.4155 1 00112.4052 1 00149.8813 1 45 44 48

O 00001.4141 1 00107.7973 1 00190.3414 1 46 45 44

O 00001.4145 1 00106.3741 1 00170.0289 1 47 46 45

O 00001.4140 1 00056.3661 1 00028.1167 1 44 23 32

O 00001.4104 1 00110.5596 1 00266.6257 1 49 48 47

H 00001.4195 1 00140.8263 1 00100.4883 1 44 23 32

H 00001.0902 1 00103.8464 1 00290.5859 1 45 44 53

H 00001.0917 1 00108.8205 1 00305.8732 1 46 45 50

H 00001.0873 1 00107.0100 1 00051.5737 1 47 46 51

H 00001.0911 1 00110.4579 1 00311.5829 1 48 47 52

H 00001.0898 1 00110.5398 1 00266.9768 1 49 48 53

H 00001.0911 1 00109.2521 1 00270.5763 1 49 48 59

H 00000.9616 1 00107.6154 1 00066.1495 1 50 45 56

H 00000.9653 1 00108.6306 1 00294.5297 1 51 46 57

H 00000.9632 1 00108.1021 1 00303.0445 1 54 49 60

C 00005.3186 1 00128.5525 1 00296.7564 1 44 23 32

C 00001.5241 1 00060.0682 1 00181.6826 1 65 44 53

C 00001.5368 1 00113.0741 1 00024.9231 1 66 65 44

C 00001.5268 1 00109.3786 1 00309.7691 1 67 66 65

C 00001.5296 1 00113.6484 1 00051.2473 1 68 67 66

C 00001.5354 1 00113.3235 1 00190.2189 1 69 68 67

O 00001.4152 1 00112.4310 1 00149.7872 1 66 65 69

O 00001.4142 1 00107.6963 1 00190.5466 1 67 66 65

O 00001.4138 1 00106.4037 1 00170.0368 1 68 67 66

O 00001.4143 1 00056.3374 1 00028.3032 1 65 44 53

O 00001.4092 1 00110.6398 1 00267.4855 1 70 69 68

H 00001.4197 1 00140.7537 1 00100.6352 1 65 44 53

H 00001.0908 1 00103.8575 1 00290.4238 1 66 65 74

H 00001.0913 1 00108.8019 1 00306.1019 1 67 66 71

H 00001.0874 1 00106.9230 1 00051.4982 1 68 67 72

H 00001.0923 1 00110.4816 1 00311.4613 1 69 68 73

H 00001.0899 1 00110.4439 1 00267.7574 1 70 69 74

H 00001.0906 1 00109.2599 1 00271.3659 1 70 69 80

H 00000.9621 1 00107.5446 1 00066.6829 1 71 66 77

H 00000.9652 1 00108.5804 1 00294.6347 1 72 67 78

H 00000.9631 1 00108.0892 1 00303.0762 1 75 70 81

C 00002.4259 1 00089.3825 1 00118.7134 1 1 2 11

C 00001.5275 1 00132.1466 1 00112.2795 1 86 1 65

C 00001.5366 1 00112.3942 1 00230.9956 1 87 86 1

C 00001.5264 1 00109.3946 1 00308.8348 1 88 87 86

C 00001.5295 1 00113.6079 1 00051.2867 1 89 88 87

C 00001.5358 1 00113.2373 1 00190.4141 1 90 89 88

O 00001.4155 1 00112.1779 1 00354.1788 1 87 86 1

O 00001.4146 1 00107.6779 1 00189.5593 1 88 87 86

O 00001.4143 1 00106.4358 1 00170.0777 1 89 88 87

O 00001.4185 1 00116.6004 1 00180.5572 1 86 1 87

O 00001.4095 1 00110.6030 1 00267.1245 1 91 90 89

H 00001.4209 1 00058.4876 1 00266.2704 1 86 1 95

H 00001.0911 1 00104.7977 1 00292.0874 1 87 86 95

H 00001.0919 1 00108.8155 1 00305.9470 1 88 87 92

H 00001.0870 1 00106.9263 1 00051.6036 1 89 88 93

H 00001.0917 1 00110.5340 1 00311.6620 1 90 89 94

H 00001.0898 1 00110.5073 1 00267.3059 1 91 90 95

H 00001.0903 1 00109.2007 1 00270.9454 1 91 90 101

H 00000.9620 1 00107.4297 1 00066.6867 1 92 87 98

H 00000.9659 1 00108.5448 1 00294.9979 1 93 88 99

H 00000.9630 1 00108.1090 1 00303.1983 1 96 91 102

C 00003.3425 1 00044.0958 1 00290.1972 1 1 2 11

C 00001.5235 1 00056.9551 1 00268.5839 1 107 1 97

C 00001.5365 1 00113.0064 1 00047.2629 1 108 107 1

C 00001.0902 1 00016.9827 1 00149.0218 1 1 2 11

C 00001.5313 1 00108.1743 1 00120.3338 1 110 1 97

C 00001.5353 1 00113.3428 1 00311.9585 1 111 110 1

O 00001.4157 1 00112.5310 1 00149.8956 1 108 107 111

O 00001.4147 1 00107.7399 1 00190.4163 1 109 108 107

O 00001.4124 1 00111.8056 1 00001.1105 1 110 1 97

O 00001.4141 1 00054.7333 1 00089.2139 1 107 1 110

O 00001.4097 1 00110.5779 1 00269.7080 1 112 111 110

H 00001.4198 1 00121.6112 1 00176.4477 1 107 1 110

H 00001.0912 1 00103.8316 1 00290.6524 1 108 107 116

H 00001.0926 1 00108.7821 1 00305.9757 1 109 108 113

H 00001.0925 1 00109.5434 1 00191.5582 1 111 110 1

H 00001.0899 1 00110.3905 1 00268.7503 1 112 111 116

H 00001.0908 1 00109.1651 1 00272.3872 1 112 111 121

H 00000.9617 1 00107.4825 1 00066.8624 1 113 108 119

H 00000.9657 1 00108.6249 1 00295.0120 1 114 109 120

H 00000.9631 1 00107.9839 1 00302.7140 1 117 112 122

C 00001.4193 1 00117.1293 1 00359.6457 1 10 5 16

C 00001.5242 1 00111.5020 1 00233.1738 1 127 10 5

C 00001.5371 1 00113.0061 1 00296.5168 1 128 127 10

C 00001.5263 1 00109.3580 1 00309.6491 1 129 128 127

C 00001.5298 1 00113.6754 1 00051.2610 1 130 129 128

C 00001.5352 1 00113.2768 1 00190.5140 1 131 130 129

O 00001.4150 1 00112.4978 1 00060.4131 1 128 127 10

O 00001.4146 1 00107.7694 1 00190.2661 1 129 128 127

O 00001.4134 1 00106.4584 1 00170.0306 1 130 129 128

O 00001.4146 1 00101.0012 1 00114.4552 1 127 10 5

O 00001.4097 1 00110.5987 1 00268.1422 1 132 131 130

H 00001.4191 1 00119.2718 1 00359.3532 1 127 10 5

H 00001.0908 1 00103.8324 1 00290.6517 1 128 127 136

H 00001.0922 1 00108.7816 1 00305.7714 1 129 128 133

H 00001.0872 1 00106.9565 1 00051.6141 1 130 129 134

H 00001.0919 1 00110.5025 1 00311.7253 1 131 130 135

H 00001.0902 1 00110.4289 1 00268.3761 1 132 131 136

H 00001.0903 1 00109.2826 1 00271.9954 1 132 131 142

H 00000.9626 1 00107.4660 1 00066.7724 1 133 128 139

H 00000.9657 1 00108.5523 1 00294.1698 1 134 129 140

H 00000.9633 1 00107.9805 1 00302.7418 1 137 132 143

0

# **Приложение 2**

Z-матрица кверцетина

 Name: C:\G09W\work\2021\3\qvercetin.zmt

 MOPAC file created on 16/5 22:47:53 2021 by HYPERCHEM

C 00000.0000 0 00000.0000 0 00000.0000 0 0 0 0

C 00001.4012 1 00000.0000 0 00000.0000 0 1 0 0

C 00001.3988 1 00118.7078 1 00000.0000 0 1 2 0

C 00001.4045 1 00122.1386 1 00000.0000 1 2 1 3

C 00001.3970 1 00117.9922 1 00000.0000 1 4 2 1

C 00001.4042 1 00121.8464 1 00000.0000 1 5 4 2

H 00001.0974 1 00120.7423 1 00179.9999 1 1 2 4

O 00001.3604 1 00115.6733 1 00179.9999 1 2 1 3

O 00001.3504 1 00116.9389 1 00000.0000 1 3 1 7

H 00001.0972 1 00121.4425 1 00000.0000 1 4 2 8

O 00001.3706 1 00114.8570 1 00179.9999 1 5 4 2

C 00001.4552 1 00119.5299 1 00179.9999 1 6 5 4

H 00000.9496 1 00108.5269 1 00179.9999 1 8 2 1

H 00000.9647 1 00108.3515 1 00179.9999 1 9 3 1

C 00001.3826 1 00119.2881 1 00179.9999 1 11 5 4

C 00001.3869 1 00121.4935 1 00000.0000 1 15 11 5

O 00001.2346 1 00122.3905 1 00179.9999 1 12 6 5

C 00001.4603 1 00111.7254 1 00179.9999 1 15 11 5

O 00001.3663 1 00118.7722 1 00179.9999 1 16 15 11

C 00001.4078 1 00121.3378 1 00000.0000 1 18 15 11

C 00001.4012 1 00120.1233 1 00179.9999 1 20 18 15

C 00001.4185 1 00120.0129 1 00000.0000 1 21 20 18

C 00001.4026 1 00119.6504 1 00000.0000 1 22 21 20

C 00001.3893 1 00119.8929 1 00000.0000 1 23 22 21

O 00001.3676 1 00115.5599 1 00179.9999 1 21 20 18

O 00001.3700 1 00117.2511 1 00179.9999 1 22 21 20

H 00000.9513 1 00107.9058 1 00179.9999 1 19 16 15

H 00001.0973 1 00121.4143 1 00179.9999 1 20 18 24

H 00001.0965 1 00120.5600 1 00000.0000 1 23 22 26

H 00001.1052 1 00119.9941 1 00179.9999 1 24 23 22

H 00000.9482 1 00108.6325 1 00179.9999 1 25 21 20

H 00000.9488 1 00107.5164 1 00000.0000 1 26 22 23

# 0