



ISSN 2959-1953
ISSN 2959-1961
<https://osvita.eeipsy.org>
<https://doi.org/10.38014/osvita.2023.92.01>

ВЕЛЬЧИНСЬКА О.В.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

ТРАНСФОРМАЦІЙНІ ЗМІНИ У ВИКЛАДАННІ ДИСЦИПЛІНИ «ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ СИНТЕЗУ І ЗВ'ЯЗОК МІЖ СТРУКТУРОЮ І ДІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» В УМОВАХ ВИКЛИКІВ СЬОГОДЕННЯ

WELCHYNSKA O.V. Transformational changes in the teaching of the discipline “Theoretical basis of the synthesis and relationship between the structure and action of medicines” in the conditions of today’s challenges. The trends of modern events and changes in the life of Ukrainian society impose new demands on the Ukrainian education system. The military aggression against Ukraine led to many problems in the field of education, the solution of which requires immediate changes in the strategy, structure, and teaching methods. It is especially difficult to convey scientific material to students about the peculiarities of the relationship “chemical structure - biological activity” and the principles of finding new biologically active substances (BAS) in the conditions of distance or dual forms of education without access to laboratory equipment and performing a practical experiment. Special computer forecasting programs come to the teacher’s aid, which allow not only to investigate the peculiarities of the chemical structure of a molecule in 2D and 3D formats, but also to obtain a forecast regarding potential biotargets and pharmacological properties of the studied chemical objects.

Key words: pharmacophores, bioisosteres, computer prediction, 5-fluorouracil, scaffold.

ВЕЛЬЧИНСЬКА О.В. Трансформаційні зміни у викладанні дисципліни «Теоретичні основи синтезу і зв'язок між структурою і дією лікарських засобів» в умовах викликів сьогодення. Тенденції сучасних подій, змін у житті українського суспільства висувають нові вимоги до системи української освіти. Воєнна агресія проти України призвела до безлічі проблем в галузі освіти, вирішення яких вимагає негайних змін

у стратегії, структурі, методах викладання. Особливо складно донести до студентів науковий матеріал щодо особливостей взаємозв'язку «хімічна структура – біологічна активність» та принципів пошуку нових біологічно активних речовин (БАР) в умовах дистанційної або дуальної форм навчання без доступу до лабораторного обладнання та виконання практичного експерименту. На допомогу викладачу приходять спеціальні програми комп'ютерного прогнозування, які дозволяють не тільки дослідити особливості хімічної структури молекули у форматах 2D та 3D, але й отримати прогноз щодо потенційних біомішених і фармакологічних властивостей досліджуваних хімічних об'єктів.

Ключові слова: фармакофори, біоізомери, комп'ютерний прогноз, 5-флуороурацил, скаффолд.

Вступ. Феномен «трансформація освіти в Україні» досліджувався відомими вченими на протязі всіх десятиріч розвитку української науки. Особлива увага приділяється трансформації змісту та підходів у викладанні дисциплін у вищій освіті в сучасному освітньому просторі України, з огляду, з одного боку, на трагічні події, які відбуваються на території нашої країни та, з другого боку, гармонізації українських освітніх програм з освітніми програмами вищих учбових закладів європейських країн. Гармонізація у вищій освіті вимагає синтезу отриманих знань та сучасних наукових досягнень, взаємне збагачення наук всередині окремих галузей та із суміжними гуманітарними, природничими або фундаментальними науками. Трансформація освіти є наслідком зміни парадигм сучасної науки. Під впливом соціального тиску спостерігається емансипація наук, а освіта набуває ознак вербалізації та раціоналізації [1, 2]. Трансформаційні зміни відбуваються у методиках викладання дисциплін, формах навчання, підходах. Форми навчання – очна, заочна, дистанційна можуть поєднуватися, тому, слід бути готовим до створення якісних та однаково корисних матеріалів, адаптованих для студентів всіх форм навчання.

На сьогоднішній день викладання вибіркової дисципліни «Теоретичні основи синтезу і зв'язок між структурою і дією лікарських засобів» спряжене із дефіцитом хімічних реактивів, лабораторного посуду та приладів. Тому, для досягнення мети та завдань цієї дисципліни, залучається штучний інтелект, а саме, програми з комп'ютерного прогнозування, які дозволяють окреслити структуру цільової молекули, спрогнозувати не тільки її фізико-хімічні параметри, але й потенційні фармакологічні і токсикологічні властивості [3, 4].

Пошук не описаних в літературі перспективних біомолекул або біологічно активних речовин (БАР) базується на їх специфічній біологічній активності, мінімумі небажаних та токсичних ефектів, біофармацевтичних характеристиках, даних фармакокінетики. Раціональний дизайн ліків (drug design) – це сучасна концепція створення лікарських засобів (ЛЗ), основою якої є цілеспрямований пошук БАР з дослідженнями в умовах *in silico*: молекулярне моделювання, віртуальний скринінг, фармакофорне моделювання, молекулярний докінг. Підходи досліджень *in silico* мають переваги у економії часу та коштів на дослідження, відсутності потреби у дослідах на піддослідних тварин.

Програма Swiss TargetPredictio (Swiss) дозволяє студентам дослідити властивості молекул та спрогнозувати їх активність, не виходячи із приміщення. Програма має можливості поєднання 2D і 3D форматів досліджуваної молекули, проведення аналізу їх схожості із речовинами порівняння (за гомологією). Це дозволяє прогнозувати біологічні мішені, на які будуть впливати малі та потенційно активні молекули. Ключовим моментом при роботі у програмі є ідентифікація цільових білків із залученням сучасних методів біо- та хіміко-інформатики з метою створення або перепрофілювання біоактивних молекул. Відбувається традиційне автоматизоване молекулярне проєктування, а саме, використання тривимірної структури білку або ліганду. При чому, прогнозування на основі лігандів є високопродуктивним, ефективним у прогнозуванні в контексті відкриття нових лікарських засобів. Кількісна оцінка подібності сполук дозволяє перевірити інтуїтивну «гіпотезу молекулярної подібності».

Під час роботи з програмою Swiss TargetPredictio (Swiss) використовуються онлайн-інструменти CADD (SIB Molecular Modeling Group), піктограми сумісності, а формули молекул та запит вводяться за допомогою скетчера MarvinJS для відкриття, імпорту або зміни молекулярної структури. Скетчер має можливості копіювання або внесення хімічних формул, що забезпечує простий спосіб модифікації молекул.

Після надання запиту на аналіз хімічної структури ініціюється процес обчислення з хімічною обробкою вхідної структури через сервіси JChem і Openbabel. Кекулізація, канонізація та гідрування при значенні pH 7,4 потім транслюється у бінарні вектори FP2 та 20 конформерів для остаточного створення векторів ES5D. Перевірка вхідної структури реалізується через JChem Structure Checker. Після цього виконується процедура виявлення помилок у разі, якщо сполука запиту містить некоректну валентність, проблеми з ароматичністю, розірвані зв'язки або некоректну назву атома. Розпочинається фактичний скринінг (2D, 3D) з метою пошуку подібних молекул серед сполук, які експериментально активні на одному або кількох із 3068 білків. Статус

обчислення настає зі структурної перевірки. Отримується інформація щодо можливих білкових мішеней на основі ліганду з подвійною оцінкою запитуваної молекули щодо колекції відомих активних речовин.

Значення ймовірності обчислюються на основі комбінованих показників найбільш схожих сполук на запитувану молекулу (2D та 3D), які є реакційно активними на даний білок, тобто ймовірність того, що біологічно активна молекула матиме певний білок як мішень, але не ймовірність бути біологічно активною. Мішені з тегом «(за гомологією)» є прогнозами, заснованими на подібних молекулах, активних на білках, які демонструють достатній рівень гомології. У разі виконання дослідження на підставі ортології мішені передбачається для вибраного виду сполуки на основі подібності запитуваної молекули зі сполуками, активними на білках-ортологах. Порогові значення становлять 0,65 для індексу Танімото FP2 (2D) та 0,85 для схожості на Манхеттен ES5D (3D). Це гіпертекстові посилання на сторінки з інформацією про сполуки, які дали прогноз (активні речовини). Кількість передбачених цілей може бути максимум 100.

Серед різноманіття гетероциклічних сполук особливу увагу привертають урацили, які у сучасній медичній хімії відносяться до «привілейованих» хімічних структур. Урацил та його 5-заміщені похідні широко використовуються в медичній та фармацевтичній практиках у якості лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань [5-8].

Молекули нових синтезованих нами на основі біоізостерної модифікації похідних 5-заміщених урацилів характеризуються своєю поліфункціональністю, присутністю фармакофорних угруповань, складною системою взаємовпливу атомів і груп атомів, що відкриває широкі можливості для синтезованих сполук у прояві неописаних раніше біологічних властивостей. Синтезовані нові похідні 5-заміщених урацилів було досліджено в експериментах на моделях пухлинного зросту: Саркома 45, Лімфосаркома Плеса, Карцинома Герена та гетеротрансплантати злоякісної гліоми людини, під час яких сполуки проявили значущий протипухлинний ефект [9-12]. Унікальні особливості хімічної структури синтезованих сполук дають підстави прогнозувати наявність у заміщених урацилів не тільки протипухлинних властивостей, але й властивостей іншого спрямування.

Актуальність пошуку неописаних раніше фармакологічних властивостей нових синтезованих похідних 5-заміщених урацилів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (Swiss) зумовлена їх «привілейованою» та унікальною хімічною структурою, що відкриває широкі можливості для подальшої хімічної модифікації молекул з великим спектром фармакологічних властивостей та можливих нецільових ефектів.

Новизна експериментального дослідження полягає у імплементації отриманих результатів методом комп'ютерного прогнозування програмою «Swiss Target Predictio» у практичний органічний синтез з метою розширення кола біологічно активних похідних 5-заміщених урацилів як перспективних скаффолдів для отримання потенційних лікарських засобів.

Матеріали та методи: програма комп'ютерного прогнозування «Swiss Target Predictio» (Swiss); хімічні структури синтезованих урацилів, препарати порівняння – 5-флуороурацил та його структурні аналоги.

Синтезовані N-похідні 5-заміщених урацилів (I-VI) було отримано взаємодією еквімолярних кількостей фторотану та 5-заміщених урацилів в системі: бензен – ДМФА – діетиловий етер при каталізі дибензо-18-краун-6-ефіру [9-11], (рис.1).

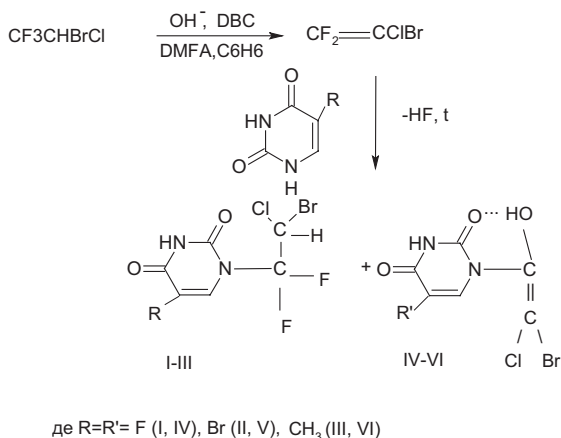


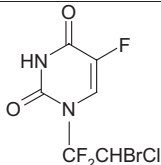
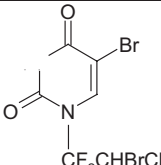
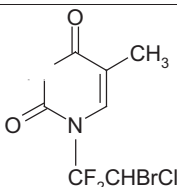
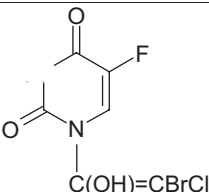
Рисунок 1. Синтез нових похідних 5-заміщених урацилів (I-VI)

Нове фармакофорне угруповання 1',1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил містить галогени (F, Br, Cl), які за своїм впливом на основну частину молекули відносяться до електроноакцепторних груп з негативним індукційним ефектом (-I), мають неподілену пару р-електронів, яка вступає у спряження із кратними зв'язками або р-електронами сусідніх атомів галогенів (+M). Молекули характеризуються спряженою системою з делокалізованою ароматичністю. Особливості структурового розташування утворених фармакофорів відкриває можливості для формування активних центрів для взаємодії з біологічними мішенями. Особливості просторового розташування дифлуорометиленової та бромохлорометиленової груп дозволяють існувати синтезова-

ним молекулам у формі активних оптичних ізомерів, які здатні до обертання площини поляризованого світла.

Нами були досліджені найбільш перспективні із синтезованих нових похідних урацилів з новими фармакоформними угрупованнями (I-IV) (табл.1) за допомогою програми «Swiss Target Predictio» (Swiss).

Таблиця 1. Хімічні формули синтезованих похідних урацилів (I-IV).

№ п/п	Хімічна формула
I	 <chem>Fc1cc2c(c(=O)[nH]c2=O)n(CF2CHBrCl)c1=O</chem>
II	 <chem>BrC1=CC(=O)N(CF2CHBrCl)C(=O)N1C=O</chem>
III	 <chem>CC1=CC(=O)N(CF2CHBrCl)C(=O)N1C=O</chem>
IV	 <chem>Fc1cc2c(c(=O)[nH]c2=O)n(C(O)CBrCl)c1=O</chem>

За результатами комп'ютерного прогнозування та розрахунків фізико-хімічних параметрів синтезованих сполук (I-IV) отримано наступні дані: кількість поворотних зв'язків, кількість Н-зв'язаних акцепторів та донорів, значення молярної рефракції та ліпофільності (табл. 2).

Таблиця 2. Хімічні формули синтезованих похідних урацилів (I-IV).

№ Сполуки	Кількість поворотних зв'язків	Кількість Н- зв'язаних акцепторів	Кількість Н- зв'язаних акцепторів	Молярна рефракція	Ліпофільність, Consensus Log $P_{o/w}$
I	2	5	1	56.02	1.49
II	2	4	1	63.83	1.73
III	2	4	1	60.77	1.60
IV	1	4	2	56.97	0.86

Знайдено, що фармакокінетичні дані сполук (I-IV), а саме: гастро-інтестинальна (GI) абсорбція висока, гемато-енцефалічний бар'єр (BBB)- сполуки активні, окрім сполуки (IV), яка не здатна подолати BBB. Оцінка біодоступності сполук (I-IV) дорівнює 0.55, а значення синтетичного відтворювання сполук (I-IV) знаходиться у інтервалі 3.42-3.63.

За результатами комп'ютерного прогнозування та розрахунків біологічних властивостей синтезованих сполук (I-IV) отримано наступні дані: біомішені та фармакологічна активність (за гомологією) (табл. 3, рис. 2).

Таблиця 3. Біологічна активність синтезованих похідних урацилів (I-IV).

№ Сполуки	Потенційні біомішені (за гомологією)	Біологічна активність (за гомологією)	Структурні аналоги (за гомологією)
I	Фосфатаза (100%) (протеїн-тирозин фосфатаза 1B).	Відсутня в базі даних	Відсутні в базі даних
II	Фосфатаза (25%) (протеїн-тирозин фосфатаза 1B); Ліаза (75%) – карбонік ангідрази I, II, IX.	Неселективні інгібітори захоплення нейронів (хвороба Альцгеймера), Антибактеріальна	EVT-101 (ENS-101) (клінічні дослідження)
III	Гідролаза – ацетилхолінестераза; Оксидоредуктаза – циклооксигеназа-2; Протеаза – бета-секретаза 1; Родина AG протеїн-зв'язаний рецепторів – серотонін 1a (5HT1a) серотонін 7 (5-HT7); Кіназа – тирозин-протеїнкіназа JAK3.	Антибактеріальна, Антигіпертензивна	Делгоцитиніб (клінічні дослідження)
IV	Гідролаза – аденазин деаміназа; Протеаза – тромбін; Лізосомал α-глюкозидаза; Ензим – моноамін оксидаза А, моноамін оксидаза В.	Інгібітори моноамінооксидази (MAO)	Іпронал

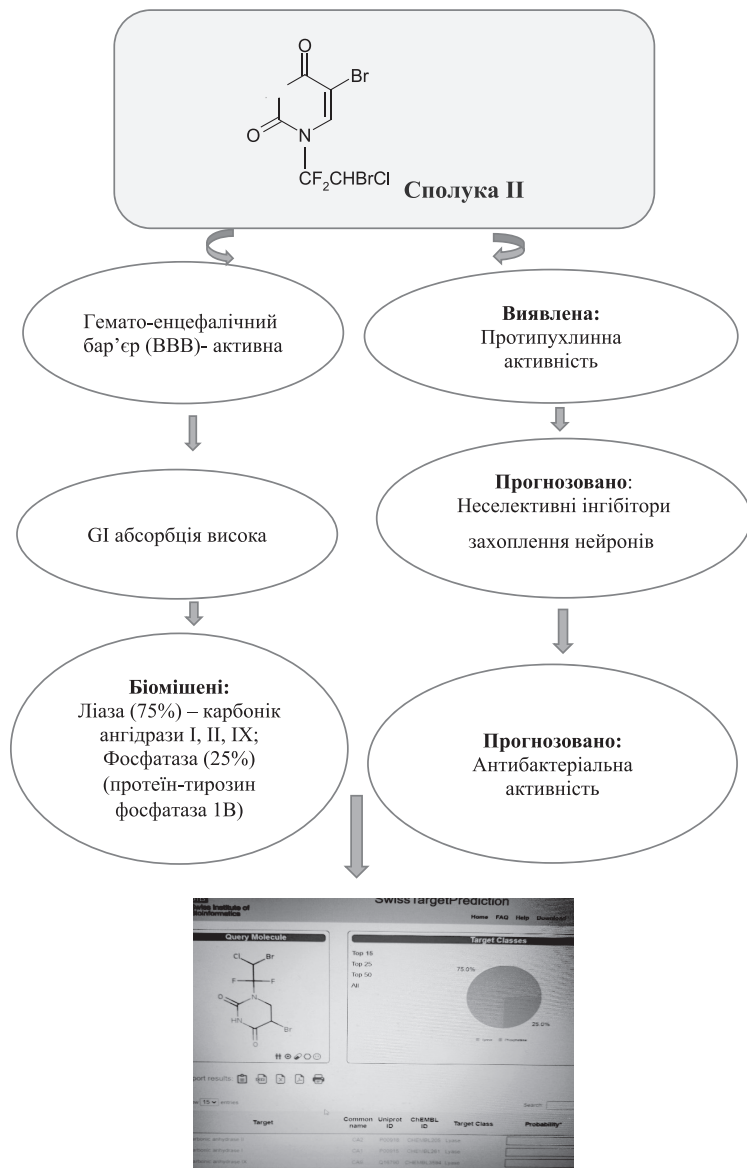


Рисунок 2. Досліджені у експерименті та прогнозовані біологічні властивості сполуки (II).

Висновки: Реалізовано комп'ютерне прогнозування і розрахунок фізико-хімічних параметрів та біологічних властивостей за допомогою програми Swiss TargetPredictio (Swiss) синтезованих похідних 5-заміщених урацилів з протипухлинною активністю.

На підставі отриманих результатів проведено порівняльний аналіз та інтерпретовано отримані дані щодо потенційних біологічних властивостей (за гомологією) нових похідних 5-заміщених урацилів: прогнозовані біомішені (Гідролаза, Протеаза, Фосфатаза, Оксидоредуктаза, Родина AG протейн-зв'язаний рецепторів – серотонін 1a (5HT1a) та серотонін 7 (5-HT7), Кіназа – тирозин-протейніназа JAK3); прогнозовані фармакологічні властивості (неселективні інгібітори захоплення нейронів, антигіпертензивна, інгібітори моноамінооксидази (MAO)), що дає можливість планування подальших доклінічних досліджень цих сполук з перспективою створення нових лікарських засобів.

Список використаних джерел:

1. Закон України «Про вищу освіту», 1556-VII, редакція від 02.10.2021.
2. [Zakon Ukrainy «Pro vyshchu osvytu», 1556-VII, redakcia vid 02.10.2021].
3. Громико О.І. Зміст поняття «трансформація» як базової наукової категорії. Ефективність державного управління. 2016. Вип. 1/2. стор. 125–131.
4. Antoine Daina, Olivier Michielin, Vincent Zoete. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. Nucleic Acids Research, Volume 47, Issue W1, 02 July 2019, Pages W357–W364, <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
5. Cereto-Massagué A., Ojeda M.J., Valls C., Mulero M., Pujadas G., Garcia-Vallvé S. Tools for in silico target fishing. Methods. 2015; 71: 98 –103.
6. Information NCfB. 5-Fluorouracil (May 9, 2021) Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Fluorouracil>.
7. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: past, present and future. Pharmacol and Ther. 2020;206:107447. 1-64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447.
8. Uracil. CAS Common Chemistry. CAS, a division of the American Chemical Society, n.d. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=66-22-8 (retrieved 2023-11-24) (CAS RN: 66-22-8). Licensed under the Attribution-Noncommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).
9. Welchinska E.V. Toxicological and forensic chemistry (Criminal analysis). Poisonous substances and their biotransformation. textbook / E.V. Welchinska. — K.: PE Lopatina O.O., ISBN 978-617-7533-02-2, 2017. — 392 p.
10. Helena V. Welchinskaya, Ivan I. Kuzmenko, Irine G. Kudryavtseva, Nadezda I. Sharikina, Emma A. Kovalenko, V.S. Podgorsky. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure–

- activity relationship studies. International journal of biological macromolecules. 1999. Elsevier: 26(4): 243-248.
11. H.V. Welchinskaya, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina, K.I. Getman, V.S. Podgorsky. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. Mikrobiolohichniy Zhurnal (Kiev, Ukraine: 1993), 01 Sep. 2003, 65(5): 20-25 PMID: 14723158
 12. O.V. Welchinska, N.I. Sharikina, E.O. Kovalenko. Finding of anticancer medical drugs by way of creation of new ant metabolites of pyrimidin's change-bis-derivatives of 5 (6)-substituted uraciles and their molecular complexes with bacterial lectines. Naukovy zapyski Ternopolskogo natsionalnogo pedagogichnogo universitetu imeny V. Hnatuka. Seria: biology. 2008. 1(35): 62-68.
 13. Вельчинська О.В., Шарикіна Н.І., Кудрявцева І.Г., Чумак Н.Є. Дослідження токсичності та протипухлинної активності похідних урацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини. «Сучасні проблеми токсикології», 2011. – № 1-2 (52), С. 40-43.

Transliteration of Peferences:

1. Закон України «Pro vyshchu osvitu», 1556-VII, redaktsiia vid 02.10.2021. [Zakon Ukrayny «Pro vyshchu osvitu», 1556-VII, redakcia vid 02.10.2021].
2. Hromyko O.I. (2016). Zmist poniattia «transformatsiia» yak bazovoi naukovoï katehorii. Efektyvnist derzhavnoho upravlinnia. Vyp. 1/2. stor. 125–131.
3. Antoine Daina, Olivier Michielin, Vincent Zoete. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. Nucleic Acids Research, Volume 47, Issue W1, 02 July 2019, Pages W357–W364, <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
4. Cereto-Massagué A., Ojeda M.J., Valls C., Mulero M., Pujadas G., Garcia-Vallvé S. (2015). Tools for in silico target fishing. Methods. 71: 98 –103.
5. Information NCfB. 5-Fluorouracil (May 9, 2021) Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Fluorouracil>.
6. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: past, present and future. Pharmacol and Ther. 206:107447. 1-64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447.
7. Uracil. CAS Common Chemistry. CAS, a division of the American Chemical Society, n.d. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=66-22-8 (retrieved 2023-11-24) (CAS RN: 66-22-8). Licensed under the Attribution-Noncommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

8. Welchinska E.V. (2017). Toxicological and forensic chemistry (Criminal analysis). Poisonous substances and their biotransformation. textbook / E.V. Welchinska. K.: PE Lopatina O.O., ISBN 978-617-7533-02-2, 2017. 392 p.
9. Helena V. Welchinskaya, Ivan I. Kuzmenko, Irine G. Kudryavtseva, Nadezda I. Sharikina, Emma A. Kovalenko, V.S. Podgorsky. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure–activity relationship studies. International journal of biological macromolecules. Elsevier: 26(4): 243-248.
10. H.V. Welchinskaya, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina, K.I. Getman, V.S. Podgorsky. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. Mikrobiolohichni Zhurnal (Kiev, Ukraine: 1993), 01 Sep. 2003, 65(5): 20-25 PMID: 14723158
11. O.V. Welchinska, N.I. Sharikina, E.O. Kovalenko. (2008). Finding of anticancer medical drugs by way of creation of new ant metabolites of pyrimidin's change-bis-derivatives of 5 (6)-substituted uraciles and their molecular complexes with bacterial lectines. Naukovy zapyski Ternopolskogo natsionalnogo pedagogichnogo universitetu imeny V. Hnatuka. Seria: biology. 1(35): 62-68.
12. Velchynska O.V., Sharykina N.I., Kudriavtseva I.H., Chumak N.Ie. (2011). Doslidzhennia toksychnosti ta protypukhlynnoi aktyvnosti pokhidnykh uratsylu na heterotransplantatakh zloiakisnoi hliomy liudyny. «Suchasni problemy toksykolohii». № 1-2 (52), S. 40-43.



OLENA WELCHYNSKA,

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Drug Chemistry and Medicinal Toxicology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7023-8493>

E-mail: elena_www@ukr.net

**TRANSFORMATIONAL CHANGES IN THE TEACHING OF THE DISCIPLINE
«THEORETICAL BASIS OF THE SYNTHESIS AND RELATIONSHIP BETWEEN THE
STRUCTURE AND ACTION OF MEDICINES» IN THE CONDITIONS OF
TODAY'S CHALLENGES**

* публікація здійснена за рахунок спільного гранту СЄІП (Україна - Франція) та БФ «Освіта: майбутнє»