

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ОЛИЙ ТАЪЛИМ ТИЗИМИ ПЕДАГОГ ВА РАҲБАР КАДРЛАРИНИ
ҚАЙТА ТАЙЁРЛАШ ВА УЛАРНИНГ МАЛАКАСИНИ ОШИРИШНИ
ТАШКИЛ ЭТИШ БОШ ИЛМИЙ - МЕТОДИК МАРКАЗИ**

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ПЕДАГОГ КАДРЛАРИНИ ҚАЙТА ТАЙЁРЛАШ ВА УЛАРНИНГ
МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ (МИНТАҚАВИЙ) МАРКАЗИ**

**“КИМЁВИЙ ЖАРАЁНЛАРНИ КОМПЬЮТЕРДА
МОДЕЛЛАШТИРИШ”**

МОДУЛИ БЎЙИЧА

Ў Қ У В – У С Л У Б И Й М А Ж М У А

Тузувчи:

А.Г.Ешимбетов

Тошкент 2017

Мазкур ўқув-услугий мажмуа Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2017 йил 24 августдаги 603-сонли буйруғи билан тасдиқланган ўқув режа ва дастур асосида тайёрланди.

Тузувчилар:

**ЎзРФА изланувчиси
А.Ешимбетов**

Такризчи:

**Fatkhulla Tadjimukhamedov,
Associate Scientific Liaison The
United States Pharmacopeia, 12601
Twinbrook Parkway Rockville,
MD 20852, USA**

*Ўқув -услугий мажмуа ЎзМУнинг кенгашининг 2017 йил _____ даги ____ -
сонли қарори билан тасдиққа тавсия қилинган.*

МУНДАРИЖА

| | |
|--|-----|
| I. ИШЧИ ДАСТУР | 4 |
| II. МОДУЛНИ ЎҚИТИШДА ФОЙДАЛАНИЛАДИГАН ИНТЕРФАОЛ ТАЪЛИМ МЕТОДЛАРИ..... | 9 |
| III. НАЗАРИЙ МАШҒУЛОТ МАТЕРИАЛЛАРИ | 104 |
| IV. АМАЛИЙ МАШҒУЛОТ МАТЕРИАЛЛАРИ | 49 |
| V. КЕЙСЛАР БАНКИ..... | 55 |
| VI. МУСТАҚИЛ ТАЪЛИМ МАВЗУЛАРИ..... | 57 |
| VII. ГЛОССАРИЙ | 58 |
| VIII. АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ | 60 |

I. ИШЧИ ДАСТУР

Кириш

Дастур Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2015 йил 12 июндаги “Олий таълим муассасаларининг раҳбар ва педагог кадрларини қайта тайёрлаш ва малакасини ошириш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПФ-4732-сонли, 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сонли Фармонлари, шунингдек 2017 йил 20 апрелдаги “Олий таълим тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ–2909-сонли қарорида белгиланган устивор вазифалар мазмунидан келиб чиққан ҳолда тузилган бўлиб, у замонавий талаблар асосида қайта тайёрлаш ва малака ошириш жараёнларининг мазмунини такомиллаштириш ҳамда олий таълим муассасалари педагог кадрларининг касбий компетентлигини мунтазам ошириб боришни мақсад қилади.

Жамият тараққиёти нафақат мамлакат иқтисодий салоҳиятининг юксаклиги билан, балки бу салоҳият ҳар бир инсоннинг камол топиши ва уйғун ривожланишига қанчалик йўналтирилганлиги, инновацияларни тадбиқ этилганлиги билан ҳам ўлчанади. Демак, таълим тизими самарадорлигини ошириш, педагогларни замонавий билим ҳамда амалий кўникма ва малакалар билан қуроллантириш, чет эл илғор тажрибаларини ўрганиш ва таълим амалиётига тадбиқ этиш бугунги куннинг долзарб вазифасидир. “Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” модули айнан мана шу йўналишдаги масалаларни ҳал этишга қаратилган.

Дастур мазмуни олий таълимнинг норматив-ҳуқуқий асослари ва қонунчилик нормалари, илғор таълим технологиялари ва педагогик маҳорат, таълим жараёнларида ахборот-коммуникация технологияларини қўллаш, амалий хорижий тил, тизимли таҳлил ва қарор қабул қилиш асослари, махсус фанлар негизида илмий ва амалий тадқиқотлар, технологик тараққиёт ва ўқув жараёнини ташкил этишнинг замонавий услублари бўйича сўнгги ютуқлар, педагогнинг касбий компетентлиги ва креативлиги, глобал интернет тармоғи, мультимедиа тизимлари ва масофадан ўқитиш усулларини ўзлаштириш бўйича янги билим, кўникма ва малакаларини шакллантиришни назарда тутди.

Ушбу дастурда ахборот коммуникация учун операцион тизимлар, иловалар структураси, QSAR/QSPR таҳлили, дескрипторлар ҳақида тушунча бериш, ишончли математик моделлар тузиш, моддалар тузилиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганиш PASS программаси ҳақида тушунча бериш, молекуляр докинг ва унинг соҳасида ишлатиладиган мажмуаларни билиш.

Модулнинг мақсади ва вазифалари

“Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” модулининг мақсад ва вазифалари:

- ахборот коммуникация технологиялари учун операцион тизимлар, иловалар структураси, QSAR/QSPR таҳлили, дескрипторлар ҳақида тушунча бериш, ишончли математик моделлар тузиш, моддалар тузилиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганиш PASS программаси ҳақида тушунча бериш, молекуляр докинг ва унинг соҳасида ишлатиладиган мажмуаларни билиш.

Модуль бўйича тингловчиларнинг билими, кўникмаси, малакаси ва компетенцияларига қўйиладиган талаблар

“Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” модулини ўзлаштириш жараёнида амалга ошириладиган масалалар доирасида:

Тингловчи:

- модуль, ўқитиш модули, кредит, рейтинг тушунчаси;
- технологиялаштириш қоидалари, тамойиллар;
- назорат жараёнини ташкил этиш;
- интерфаол технологиялар ва улардан самарали фойдаланиш ҳақида **билимларга эга бўлиши;**

Тингловчи:

- ахборот технологияларнинг тизимида фойдаланувчи интерфейсини ярата олиш;
- иловаларда ҳодисалар ва жараёнлар билан ишлаш;
- иловаларда маълумотлар базаси ва контент провайдерлардан фойдаланиш;
- интерфаол услублардан фойдаланиш **кўникма ва малакаларини эгаллаши;**

Тингловчи:

- ўз соҳасига оид ахборотни мантиқий блокларга ажратиш ва аниқ, лўнда, тушунарли равишда баён этиш;
- модулли ёндашув асосида ўқув жараёнини ташкил этиш;
- технологик ёндашув асосида таълим ва тарбия жараёнини бошқариш;
- мулоқотга киришиш ва мустақил фаолиятни ташкил этиш юзасидан **компетенцияларни эгаллаши лозим.**

Модулни ташкил этиш ва ўтказиш бўйича тавсиялар

“Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” курси маъруза ва амалий машғулотлар шаклида олиб борилади.

Курсни ўқитиш жараёнида таълимнинг замонавий методлари, педагогик технологиялар ва ахборот-коммуникация технологиялари қўлланилиши назарда тутилган:

- маъруза дарсларида замонавий компютер технологиялари ёрдамида презентацион ва электрон-дидактик технологиялардан;
- ўтказиладиган амалий машғулотларда техник воситалардан, экспресс-сўровлар, тест сўровлари, аклий хужум, гуруҳли фикрлаш, кичик гуруҳлар билан ишлаш, коллоквиум ўтказиш, ва бошқа интерактив таълим усуллари қўллаш назарда тутилади.

Модулнинг ўқув режадаги бошқа модуллар билан боғлиқлиги ва

узвийлиги

“Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” модули мазмуни ўқув режадаги биринчи блок ва мутахассислик фанларининг барча соҳалари билан ўқув модуллари билан узвий боғланган ҳолда педагогларнинг мобил иловалар яратиш бўйича касбий педагогик тайёргарлик даражасини оширишга хизмат қилади.

Модулнинг олий таълимдаги ўрни

Модулни ўзлаштириш орқали тингловчилар ахборот технологияларни қўллашни ўрганиш, амалда қўллаш ва баҳолашга доир касбий компетентликка эга бўладилар.

“Кимёвий жараёнларни компютерда моделлаштириш” Модул бўйича соатлар тақсимоти

| № | Модул мавзулари | Тингловчининг ўқув юкلامаси, соат | | | | |
|-------------|--|-----------------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | | Ҳаммаси | Аудитория ўқув юкلامаси | | | Мустақил таълим |
| | | | Жами | жумладан | | |
| | | | | Назарий машғулот | Амалий машғулот | |
| 1. | Кимёвий бирикмаларнинг биологик фаолликларини назарий баҳолаш усуллари. Фаоллик моделлари. Скрининг усуллари. | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| 2. | ЯМР, ИҚ ва УБ-спектрларини интерпретация қилишда қўлланиладиган мажмуалар. Тузилиш формуласи асосида назарий олинган ҳамда тажрибада олинган спектрлар орасидаги боғлиқлик математик моделларини тузиш | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Жами | | 12 | 8 | 4 | 4 | 4 |

НАЗАРИЙ МАШҒУЛОТЛАР МАЗМУНИ

1 - мавзу: Кимёвий бирикмаларнинг биологик фаолликларини назарий баҳолаш усуллари. Фаоллик моделлари. Скрининг усуллари

Кимё соҳасида ҳисоблаш усуллари ва ахборот технологияларининг ривожланиши. Европа ва АҚШ давлатларидаги “драг дизайн”, “виртуал скрининг” тушунчалари ва “in silico” соҳаси.

QSAR ва QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) соҳаларида 1-босқичда бир қатор бирикмалар учун дескрипторлар махсус

программаларда (Масалан, Dragon, Padel) ҳисобланади. Ундан кейин ушбу дескрипторлар ва биологик фаоллик катталиклари асосида математик моделлар тузилади. Математик моделлар ҳам махсус программалар (масалан, BuildQsar) ёрдамида тузилади. Моделларни тузиш жараёнида бир неча шартлар қўйилади. Битта дескрипторли, иккита, учта, тўртта ва ҳоказо дескрипторли моделлар тузиш мумкин, фақат корреляция коэффициенти $R^2 \geq 0.7$ бўлиши шарт. Яна, шунингдек, ўрганилаётган бирикмалар сонига боғлиқ ҳолда моделда максимум нечта дескриптор бўлиши танланади.

2 - мавзу: ЯМР, ИҚ ва УБ-спектрларини интерпретация қилишда қўлланиладиган мажмуалар. Тузилиш формуласи асосида назарий олинган ҳамда тажрибада олинган спектрлар орасидаги боғлиқлик математик моделларини тузиш

Ҳисоблаш усулларини қўллаган ҳолда янги доривор моддаларни яратиш. Молекуляр докинг серверлари. Ахборот-коммуникация технологиялари ёрдамида спектрал натижаларни интерпретация қилиш ва уларни қайта ишлаш. Онлайн ҳисоб-китоб қилувчи мажмуалар.

Айрим олимлар томонидан ултрабинафша (УБ)-, инфрақизил (ИҚ)- ва ядро магнит резонанси (ЯМР) спектроскопия усуллари квант-кимёнинг “экспериментал” усуллари қаторига киритилган. Бу қаторга бирикмаларнинг ионланиш потенциалини (Купманс теоремасига кўра ЭЮБМО) аниқлаб берувчи фотоэлектрон спектроскопия (Photoelektron spectroscopy-PES) усули киритилган. Яна, шунингдек, оксидланиш ва қайтариланиш потенциалини аниқловчи полярография ҳамда электрон трансмиссион спектроскопия (ETS) усуллари киритилган. (ETS) спектроскопияси бирикмаларнинг электронга мойиллигини, яъни қуйи бўш МО энергиялари ҳақида маълумотлар берилган (усул жуда кам ишлатилади).

АМАЛИЙ МАШҒУЛОТ МАЗМУНИ

1-амалий машғулот

Кимёвий бирикмаларнинг биологик фаолликларини назарий баҳолаш усуллари. Фаоллик моделлари. Скрининг усуллари

Chem Office дастурида берилган модданинг структурасини тузиш, бу модда учун ишончли модел тузиш, унинг геометриясини оптималлаштириш, хос дескрипторларни махсус дастурда аниқлаш, модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузиш ва натижаларни интерпретация қилиш ва умумлаштириш.

2-амалий машғулот

ЯМР, ИҚ ва УБ-спектрларини интерпретация қилишда қўлланиладиган мажмуалар. Тузилиш формуласи асосида назарий олинган ҳамда тажрибада олинган спектрлар орасидаги боғлиқлик математик моделларини тузиш

ChemDraw, ChemWindow ва IsisDraw, HyperChem дастурларида бирикмаларнинг икки ўлчамли геометриясини чизиш, чизилган структура формуласи асосида модданинг мумкин бўлган фаолликларини аниқлаб берадиган усуллар, биологик фаоллик ва тузилиш формуласи орасидаги нисбатни математик ифодаловчи модел билан танишиш, фаол марказлари аниқ бўлмаган ҳолларда фаол марказларни аниқлаб берувчи махсус дастурларни кўрсатиш, молекуляр докинг методи берадиган имкониятлари билан танишиш.

ЎҚИТИШ ШАКЛЛАРИ

Мазкур модул бўйича қуйидаги ўқитиш шаклларида фойдаланилади:

- маърузалар, амалий машғулотлар (маълумотлар ва технологияларни англаб олиш, ақлий қизиқишни ривожлантириш, назарий билимларни мустаҳкамлаш);

- давра суҳбатлари (кўрилаётган лойиҳа ечимлари бўйича таклиф бериш қобилиятини ошириш, эшитиш, идрок қилиш ва мантиқий хулосалар чиқариш);

- баҳс ва мунозаралар (лойиҳалар ечими бўйича далиллар ва асосли аргументларни тақдим қилиш, эшитиш ва муаммолар ечимини топиш қобилиятини ривожлантириш).

МУСТАҚИЛ ТАЪЛИМ

- Тингловчи мустақил ишни модулни хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги шакллардан фойдаланиб тайёрлаши тавсия этилади:
- ўқув, илмий адабиётлардан ва меъёрий ҳужжатлардан фойдаланиш асосида модул мавзуларини ўрганиш;
- тарқатма материаллар бўйича маърузалар қисмини ўзлаштириш;
- автоматлаштирилган ўргатувчи ва назорат қилувчи дастурлар билан ишлаш;
- махсус адабиётлар бўйича модул бўлимлари ёки мавзулари устида ишлаш;
- тингловчининг касбий фаолияти билан боғлиқ бўлган модул бўлимлари ва мавзуларни чуқур ўрганиш;
- фанга оид статистик маълумотларни ўрганиш, уларни таҳлил қилиш.

ЖОРИЙ НАЗОРАТ(АССИСМЕНТ)НИ БАҲОЛАШ МЕЗОНИ

Жорий назорат(ассисмент)ни баҳолаш Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги педагог кадрларини қайта тайёрлаш ва уларнинг малакасини ошириш Тармоқ (минтақавий) марказида тасдиқланган шакллари ва мезонлари асосида амалга оширади.

Ушбу модулнинг жорий назорат(ассисмент)га ажратилган максимал балл-**1 балл**.

II. МОДУЛНИ ЎҚИТИШДА ФОЙДАЛАНИЛАДИГАН ИНТРЕФАОЛ ТАЪЛИМ МЕТОДЛАРИ

“SWOT-таҳлил” методи

Методнинг мақсади: мавжуд назарий билимлар ва амалий тажрибаларни таҳлил қилиш, таққослаш орқали муаммони ҳал этиш йўллари топишга, билимларни мустаҳкамлаш, такрорлаш, баҳолашга, мустақил, танқидий фикрлашни, ностандарт тафаккурни шакллантиришга хизмат қилади.

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| S – (strength) | • кучли томонлари |
| W – (weakness) | • заиф, кучсиз томонлари |
| O – (opportunity) | • имкониятлари |
| T – (threat) | • тўсиқлар |

Намуна: ChemDraw, ChemWindow ва IsisDraw, HyperChem программаларининг SWOT таҳлилини ушбу жадвалга туширинг.

| | | |
|----------|---|--|
| S | ChemDraw, ChemWindow ва IsisDraw дастурлари | бирикмаларнинг икки ўлчамли геометрияси чизилади. |
| W | ChemOffice дастури | икки ўлчамли бирикма геометриясини уч ўлчамли ҳолатга ўтказди |
| O | ChemOffice ва ACDLabs дастурлари | салициламиннинг ЯМР (^1H , ^{13}C) спектрларини интерпретация қилинг |
| T | HyperChem программаси | салициламиннинг ИҚ- ва УБ-спектрларни олиб, интерпретация қилинади. |

Б/Б/Б техникасини қўллаш бўйича кўрсатма.

1. Маъруза режасига мос ҳолда 2-устунни тўлдилинг.
2. Ўйланг, жуфтликда ҳал этинг ва жавоб беринг, ушбу саволлар бўйича нимани биласиз, 3-устунни тўлдилинг.
3. Ўйланг, жуфтликда ҳал этинг ва жавоб беринг, ушбу саволлар бўйича нимани билиш керак, 4-устунни тўлдилинг.
4. Маърузани тингланг ва визуал материаллар билан танишинг.
5. 5-устунни тўлтиринг.

Б/Б/Б жадвали (Биламан/Билишни хоҳлайман/Билдим)

| Биламан | Билишни хоҳлайман | Билиб олдим |
|--|--|---|
| Липидлар органик эритувчиларда эрийдиган ва сувда эримайдиган табиий бирикмалар. Ўсимлик, ҳайвон ва одам организмларида учрайди. | Липидларни ажратиб олиш, одам организмига зарар келтирмайдиган липидларни билиш ва улардан оқилона фойдаланиш. | Липидлар ҳужайраларни ўраб турадиган мембраналар таркибига киради. Улар мембраналарнинг асосий компонентларидан бири. Липидлар тузилишида асосан юқори ёғ кислоталар алоҳида ўрин тутади. |

III. НАЗАРИЙ МАШҒУЛОТ МАТЕРИАЛЛАРИ

1-МАВЗУ. КИМЁВИЙ БИРИКМАЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИНИ НАЗАРИЙ БАҲОЛАШ УСУЛЛАРИ. ФАОЛЛИК МОДЕЛЛАРИ. СКРИНИНГ УСУЛЛАРИ

РЕЖА:

- 1.1. Фармакологик ҳаражатларни қисқартириш йўллари. *In vivo, in vitro* ва *in silico* тушунчалари
- 1.2. *QSAR/QSPR*. Дескрипторлар ҳақида тушунча. Ишончли математик моделлар тузиш
- 1.3. Моддалар тузиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганиш. *PASS* программаси
- 1.4. Молекуляр докинг. Макромолекулалар ва лигандларнинг электрон базалари. Докинг соҳасида ишлатиладиган мажмуалар

Таянч иборалар: Молекуляр докинг, *QSAR*, биологик фаоллик, математик модел, *LogP*, *In Silico*, *AutoDock*, *PASS*

1.1. Фармакологик ҳаражатларни қисқартириш йўллари. *In vivo, in vitro* ва *in silico* тушунчалари

Маълумки, янги доривор бирикмалар дастлаб хужайралардаги (*In Vitro*) изланишлар натижасида, ундан кейин тирик организмлардаги (кўён, сичқон, каламуш ва б., *In Vivo*) фармакологик изланишлар натижасида аниқланади¹.

Чет эл статистик маълумотларига кўра битта дори препаратини анъанавий усулда, яъни ҳар бир синтез қилинган бирикмани фармакологиясини ўрганиш орқали янги доривор бирикмаларни яратиш учун 13 йилдан ортиқ вақт ва 1.728 млн. US \$ маблағ сарф бўлиши мумкин экан. Шунинг учун дунё олимларини маблағларни тежаш, қисқартириш усуллари ва йўналтирилган синтезлар асосида янги доривор моддаларни синтез қилиш усуллари ишлаб чиқариш долзарб вазифа саналган.

¹ S.Ekins, J.Mestres, B.Testa. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling// British Journal of Pharmacol. 2007; 152(1): 9–20.

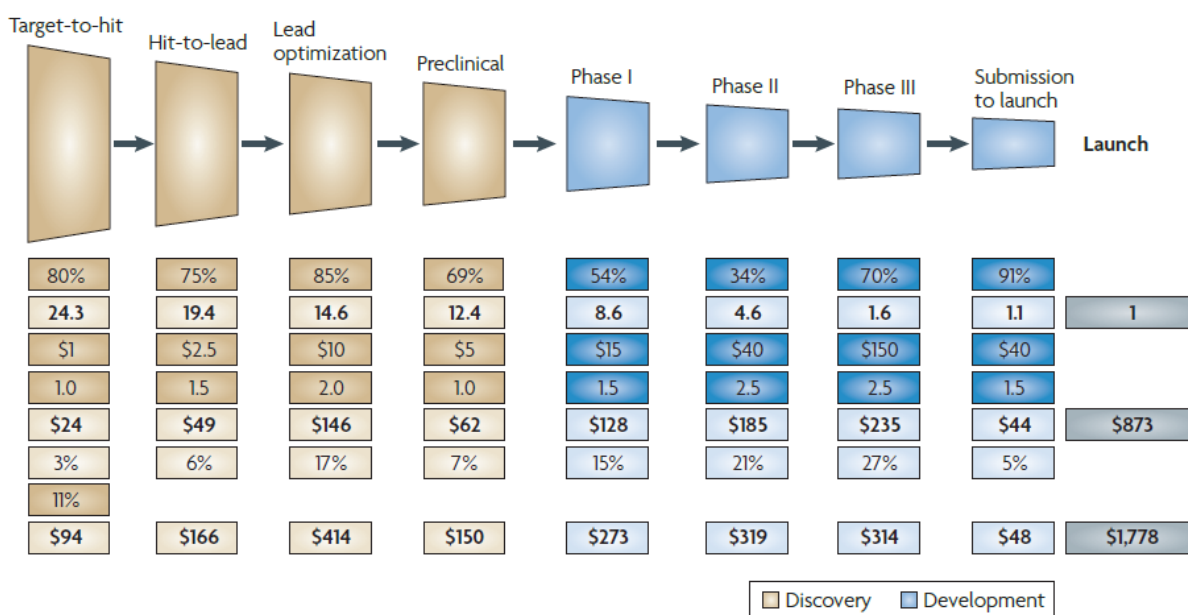


Figure R&D model yielding costs to successfully discover and develop a single new molecular entity. The model defines the distinct phases of drug discovery and development from the initial stage of target-to-hit to the final stage, launch. The model is based on a set of industry-appropriate R&D assumptions (industry benchmarks and data from Eli Lilly and Company) defining the performance of the R&D process at each stage of development (see Supplementary information S2 (box) for details). R&D parameters include: the probability of successful transition from one stage to the next ($p(TS)$), the phase cost for each project, the cycle time required to progress through each stage of development and the cost of capital, reflecting the returns required by shareholders to use their money during the lengthy R&D process. With these inputs (darker shaded boxes), the model calculates the number of assets (work in process, *WIP*) needed in each stage of development to achieve one new molecular entity (NME) launch. Based on the assumptions for success rate, cycle time and cost, the model further calculates the 'out of pocket' cost per phase as well as the total cost to achieve one NME launch per year (US\$873 million). Lighter shaded boxes show calculated values based on assumed inputs. Capitalizing the cost, to account for the cost of capital during this period of over 13 years, yields a 'capitalized' cost of \$1,778 million per NME launch. It is important to note that this model does not include investments for exploratory discovery research, post-launch expenses or overheads (that is, salaries for employees not engaged in R&D activities but necessary to support the organization).

Бу соҳадаги биринчи қадам Хэнч томонидан 1960 йилда қўйилди. У айрим бирикмаларнинг биологик фаолликлари уларнинг липид қўшқатламидан ўтишини ифодаловчи LogP (октанол/сув) катталиги билан параболик боғлиқликка эга эканлигини кўрсатди. Бошқача қилиб айтганда, Хэнч биологик фаоллик ва тузилиш формуласи орасидаги нисбатни математик ифодаловчи модел тузди ва шунинг билан биргаликда бугунги кунда оммалашган QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship, Структура-фаоллик миқдорий боғлиқлиги) соҳасига асос солди².

Бугунги кунда, назарий жиҳатдан янги дори-дармон бўлиши мумкин бўлган лидер бирикмаларни топишнинг назарий усуллари умумлаштирилган ҳолда *In Silico* усуллари деб юритилмоқда. *In Silico*

² Dr. Narasimhan B. QSAR BY HANSCH ANALYSIS. National Conference on Recent Approaches in Drug Design, India . J.Pharm. BioSci. 2(4)(2014) 2-6.

усулларига QSAR, молекуляр докинг (Molecular Docking), виртуал скрининг (Virtual Screening) усулларини киритиш мумкин³.

Биологик фаолликни кўрсатувчи экспериментал катталиклар (*In vitro, In vivo*):

LD50 – lethal dose 50% [LD50, mg/kg] - $\log[1/(\text{mol/kg})]$ toxicity (токсичность – захарлилик даражаси);

IC50 –inhibitory concentration (In vitro);

EC50 – ёки ED50 – effective concentration (dose) In vivo.

1.2. QSAR/QSPR. Дескрипторлар ҳақида тушунча. Ишончли математик моделлар тузиш

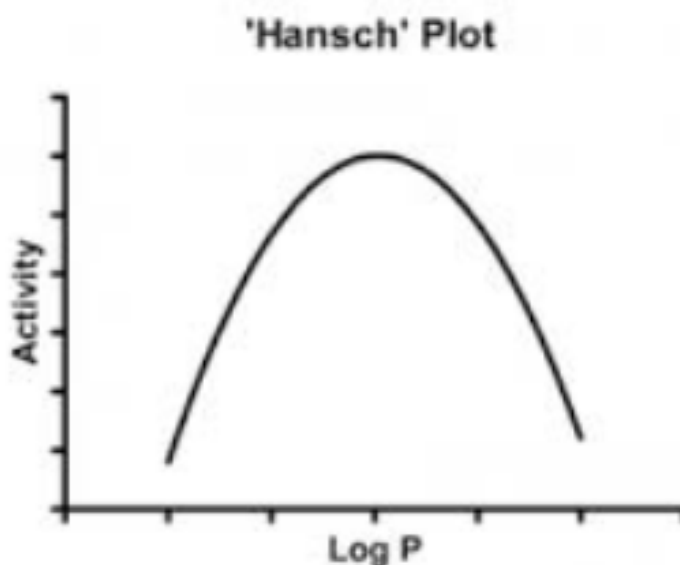
QSAR ва QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) соҳаларида 1 босқичда бир қатор бирикмалар учун дескрипторлар махсус программаларда (Масалан, Dragon, Padel) ҳисобланади. Ундан кейин ушбу дескрипторлар ва биологик фаоллик катталиклари асосида математик моделлар тузилади. Математик моделлар ҳам махсус программалар (масалан, BuildQsar) ёрдамида тузилади. Моделларни тузиш жараёнида бир неча шартлар қўйилади. Битта дескрипторли, иккита, учта, тўртта ва ҳоказо дескрипторли моделлар тузиш мумкин, фақат корреляция коэффиценти $R^2 \geq 0.7$ бўлиши шарт. Яна, шунингдек, ўрганилаётган бирикмалар сонига боғлиқ ҳолда моделда максимум нечта дескриптор бўлиши танланади:

$$ND=NC/5,$$

ND-number of descriptors (Дескрипторлар сони).

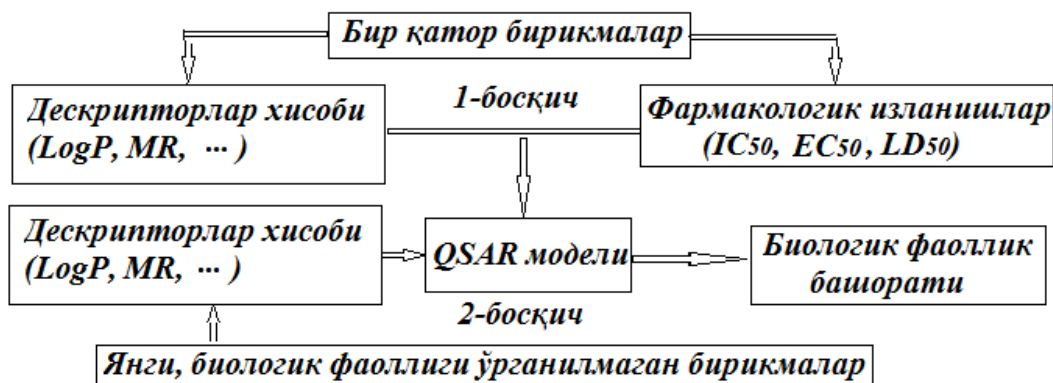
NC-number of compounds (Бирикмалар сони).

³ S.Ekins, J.Mestres, B.Testa. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling// British Journal of Pharmacol. 2007; 152(1): 9–20.



Quantitative Structure Activity Relationships (QSAR)

Ушбу ифодага кўра, ўрганилаётган бирикмалар сони 40 та бўлса, дескрипторлар сони саккизтагача бўлган математик моделлар тузиш мумкин.



1.1-расм. QSAR/QSPR усуллари умумий стратегияси

Quantitative Structure Activity (Property) Relationships – Структура Фаоллик орасидаги миқдорий боғлиқлик .

Дескриптор – органик моддалар тузилишинининг ўзига хос хусусиятларини характерловчи параметр. Бирикма структура формуласидан ҳисобланадиган ҳар қандай сон дескриптор бўлиши мумкин. Масалан, молекуляр масса, атом зарядлари ва б.к.


Дескрипторлар (6000 дан ортиқ)

DRAGON

Running the program

- Calculate descriptors
- Load descriptors
- View descriptors
- Save descriptors

Descriptor symbol list



List of descriptors

0D 1D 2D 3D

1. constitutional descriptors
2. topological descriptors
3. molecular walk counts
4. BCUT descriptors
5. Galvez topol. charge indices
6. 2D autocorrelations
7. charge descriptors
8. aromaticity indices
9. Randic molecular profiles
10. geometrical descriptors
11. RDF descriptors
12. 3D-MoRSE descriptors
13. WHIM descriptors
14. GETAWAY descriptors
15. functional groups
16. atom-centred fragments
17. empirical descriptors
18. properties

Descriptor name search General bibliography

Моделлар

BuildQSAR - 19.06.2001 21:40:22 - [Untitled-1]

File Edit Insert QSAR Window Help

| No. | Substituents | Y[1] | X[1] | X[2] | X[3] | X[4] | X[5] |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|
| 001 | | | | | | | |
| 002 | | | | | | | |
| 003 | | | | | | | |
| 004 | | | | | | | |
| 005 | | | | | | | |
| 006 | | | | | | | |
| 007 | | | | | | | |
| 008 | | | | | | | |
| 009 | | | | | | | |
| 010 | | | | | | | |
| 011 | | | | | | | |
| 012 | | | | | | | |
| 013 | | | | | | | |
| 014 | | | | | | | |
| 015 | | | | | | | |
| 016 | | | | | | | |
| 017 | | | | | | | |
| 018 | | | | | | | |
| 019 | | | | | | | |
| 020 | | | | | | | |

Build a specific model

Biological activity

Y[1]

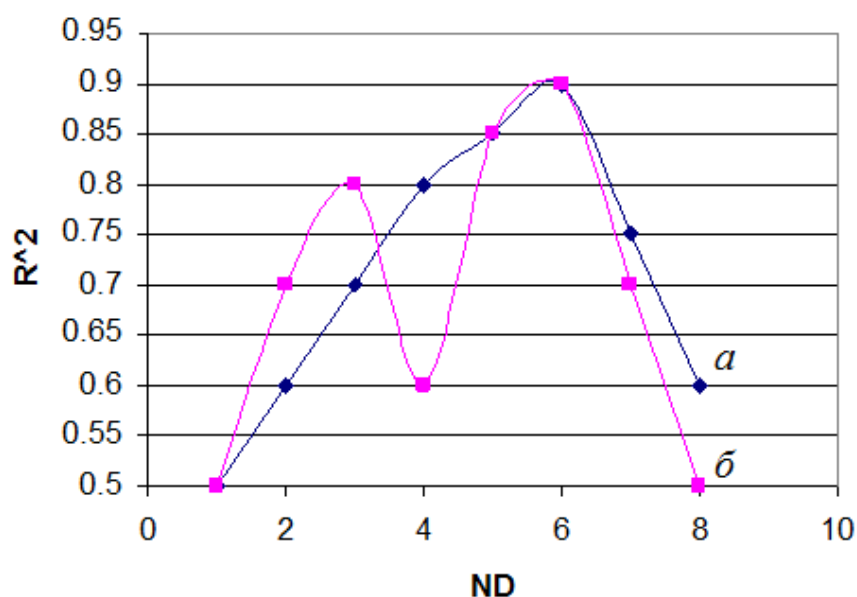
Parameters

X[1] X[6]
 X[2] X[7]
 X[3] X[8]
 X[4] X[9]
 X[5] X[10]

Type of model: LINEAR Non-linear variable:

Run cross-validation

OK Cancel Help



1.2-расм. Корреляция коэффициенти ва дескрипторлар сони боғлиқлиги диаграммаси.

Лекин шуни назарда тутиш керакки, корреляция коэффициенти ва дескрипторлар сони боғлиқлик диаграммаси фақат битта максимумга эга бўлиши керак (1.2-расм, б.к.). Акс ҳолда, тузилган модел нотўғри саналади. Ишончли моделлар тузиш муҳим аҳамият касб қилади. Тажрибада тасдиқланган моделларгина ишончли бўлади. Шундан келиб чиққан ҳолда, ўрганилаётган бирикмалар икки гуруҳга ажратилади: 1) ишчи гуруҳ; 2) тест гуруҳ. Қандай моделлар ишончли бўла олади? Албатта, тажриба йўли билан тасдиқланганлари!

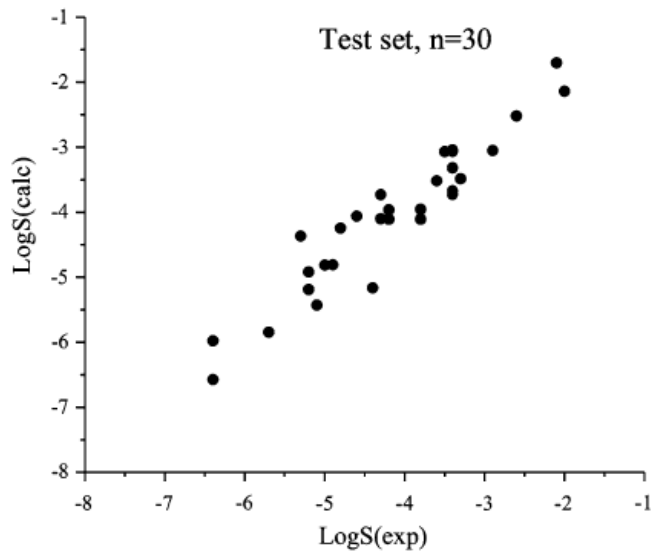
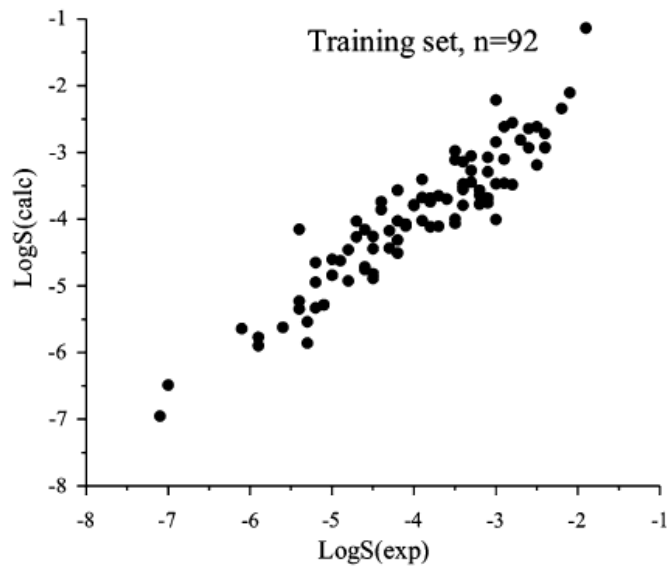
Умумий бирикмалар сони (100%)

1. Ишчи гуруҳ (75-80%)

2. Тест гуруҳ (20-25%)

Бирикмаларни бу гуруҳларга спонтан кўринишда ёки маълум бир тартиб (масалан, фаоллик камайиши) асосида ажратиш мумкин. Ишчи гуруҳнинг дескрипторлари ёрдамида модел тузилади ва олинган моделлар тест гуруҳи моддаларида синаб кўрилади. Агар $R^2_{\text{test}} \geq 0.7$ бўлса, топилган моделлар ишончли бўлади. Қуйида айрим бирикмаларнинг эрувчанлигини ўрганиш бўйича олинган моделлар келтирилган:⁴

⁴ Molecular Descriptors Guide Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity Estimation Software Tool. Version 1.0.2.



$$\log S = 0.706 \text{ X1Sol} - 0.383 \text{ J3D} - 5.275$$

$$r^2 = 0.796, q^2 = 0.775, F = 173.89, s = 0.492$$

$$r_{\text{test}}^2 = 0.766, F = 91.40, s = 0.551$$

$$\log S = -0.532 \text{ TI2} + 0.698 \text{ X1Sol} + 15.694 \text{ FDI} \\ - 0.103 \text{ H-052} - 21.218$$

$$r^2 = 0.861, q^2 = 0.841, F = 134.80, s = 0.411$$

$$r_{\text{test}}^2 = 0.903, F = 259.56, s = 0.355$$

Тўртта дескрипторли модел иккита дескрипторли моделга нисбатан корреляция коэффицентларининг катталиги билан ажралиб турибди.

1.3. Моддалар тузилиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганиш. PASS программаси

In Silico соҳасида чизилган структура формуласи асосида мумкин бўлган фаолликларни аниқлаб берадиган усул ҳам мавжуд. Бу усул ҳозирча ягона бўлган PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) усули бўлиб, ҳар бир структура учун 6400 та фаолликнинг қайси бирлари кўрсаткичи юқорилигини аниқлаб беради (1.3-расм). Фаоллик кўрсаткичи (Pa) 0.9 яъни 90%-дан юқори бўлса, ушбу бирикманинг шу фаолликни намоён қилиш эҳтимоллиги юқори⁵.

| PASS package version | Description |
|-----------------------------|--|
| PASS | Standard software package, which includes the standard SAR base (Structure-Activity Relationship base). Current standard version of PASS can predict over 4.300 different biological activities. |
| PASS Pro | PASS Professional package provides all functions of PASS and the additional option to create, train and validate your proprietary SAR base. With this package, you could make your own and unique SAR base, and use it further for predictions on other compounds. Your own SAR base can be used as it is, or can be combined with the standard SAR base. Thus, locally you would have a unique variant of PASS. |
| PASS Light | With PASS Light, you can create, train and validate your proprietary SAR base, and use it for further predictions. The standard SAR base is not included. |
| PASS customized | According to your potential focus on particular types of biological activities, a customized variant of PASS can be made to predict a restricted number of activities as per your selection. |
| PASS product + PharmaExpert | Any of the products PASS, PASS Pro, PASS Light and PASS customized, can be ordered in a package with PharmaExpert . |

⁵ S.F. Sousa, A.J.M. Ribeiro, J.T.S. Coimbra, R.P.P. Neves, S.A. Martins, N.S.H.N. Moorthy, P.A. Fernandes and M.J. Ramos. Protein-Ligand Docking in the New Millennium – A Retrospective of 10. Years in the Field. Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 2296-2314

www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php

Way2Drug PREDICTIVE SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

» Home | » Definition | » Products | » Services | » FAQ | » Contacts

PASS online

Better solutions for your research and development

It is easy to use

GO for prediction >

geneXplain

» PRODUCTS » SERVICES » RESEARCH » PARTNERS » ABOUT US

PASS

Free demo

What is PASS about?

The acronym PASS stands for Prediction of Activity Spectra for Substances. Upon entering a structural formula of a chemical substance, the program returns the potential biological activities of this compound.

PASS has been well accepted by the community, and is now actively used in the field of medicinal chemistry, by both academic organizations and pharma companies.

There are over 200 [third-party publications](#) with references to PASS. Some of the most recent papers that provide experimental evaluation of PASS predictions are listed [here](#).

Application areas

- Medicinal chemistry
- Computational chemistry

Drug discovery / drug development

Activity prediction for a chemical substance by PASS

Chemical Name: Fenamole hydrochloride

SMILES: CCN(C)CCOC(=O)c1ccc(O)cc1

16 of 4396 Possible Activities at Po > 0.900

| | | |
|-------|-------|---------------------|
| 0.908 | 0.001 | Anesthetics |
| 0.970 | 0.002 | Anesthetics, local |
| 0.992 | 0.001 | Anesthetics, local |
| 0.954 | 0.004 | Bradycardics |
| 0.951 | 0.004 | Cardioparalitics |
| 0.957 | 0.003 | Hypnotics |
| 0.948 | 0.005 | Sedatives |
| 0.935 | 0.004 | Retinal vasodilator |

41 Substructure Descriptors: 0 new

16 of 4096 Possible Activities

3 of 487 Possible Pharmacological Effects

2 of 3519 Possible Mechanisms of Action

11 of 274 Possible Toxic and Adverse Effects

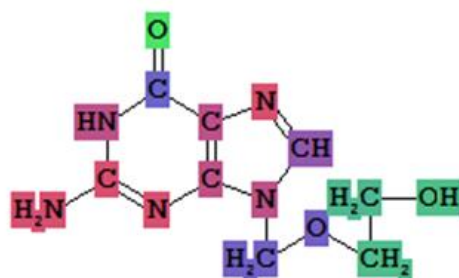
0 of 155 Possible Allergens

0 of 206 Possible Metabolism-Related Actions

0 of 13 Possible Gene Expression Regulations

0 of 49 Possible Transporters-Related Actions

20:34 13.05.2015



872 of 6400 Possible Activities at Pa > Pi

| | | |
|-------|-------|--------------------------------|
| 0,991 | 0,002 | Coma |
| 0,990 | 0,003 | Ataxia |
| 0,987 | 0,002 | Speech disturbance |
| 0,986 | 0,001 | Pure red cell aplasia |
| 0,988 | 0,003 | Toxic, respiration |
| 0,985 | 0,002 | Dysarthria |
| 0,976 | 0,003 | Lethargy |
| 0,974 | 0,003 | Delirium |
| 0,972 | 0,002 | Aphasia |
| 0,972 | 0,002 | Hemolysis |
| 0,973 | 0,003 | Acidosis |
| 0,972 | 0,003 | Confusion |
| 0,969 | 0,003 | Alopecia (hair loss) |
| 0,966 | 0,003 | Aggression |
| 0,963 | 0,003 | Leukocytosis |
| 0,961 | 0,004 | Agitation |
| 0,959 | 0,004 | Renal insufficiency |
| 0,956 | 0,003 | Mania |
| 0,957 | 0,005 | Chills |
| 0,955 | 0,004 | Tremor |
| 0,953 | 0,005 | Consciousness alteration |
| 0,951 | 0,005 | Rhinitis |
| 0,949 | 0,004 | Hepatitis |
| 0,945 | 0,002 | ADP-thymidine kinase inhibitor |

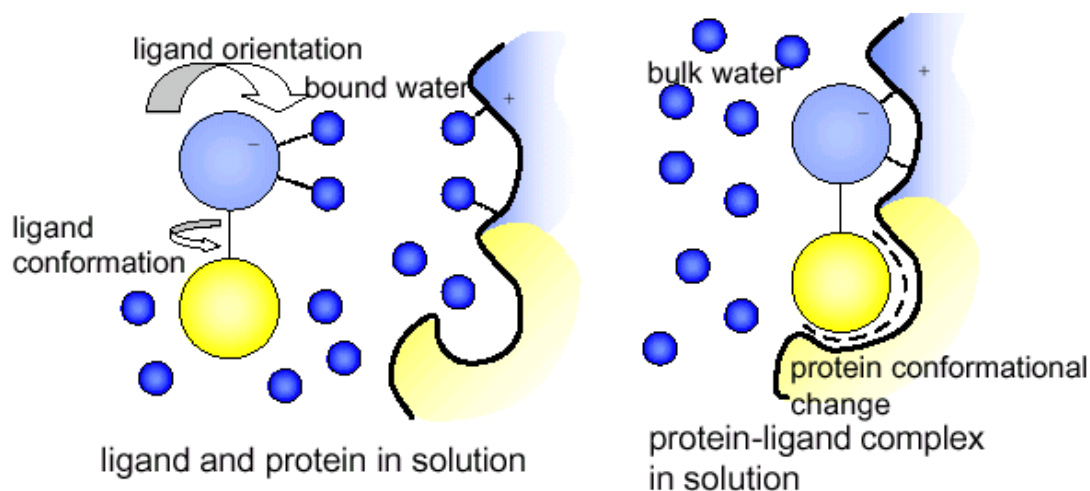
1.3-расм. Берилган структура учун PASS натижалари.

1.4. Молекуляр докинг. Макромолекулалар ва лигандларнинг электрон базалари. Докинг соҳасида ишлатиладиган мажмуалар.

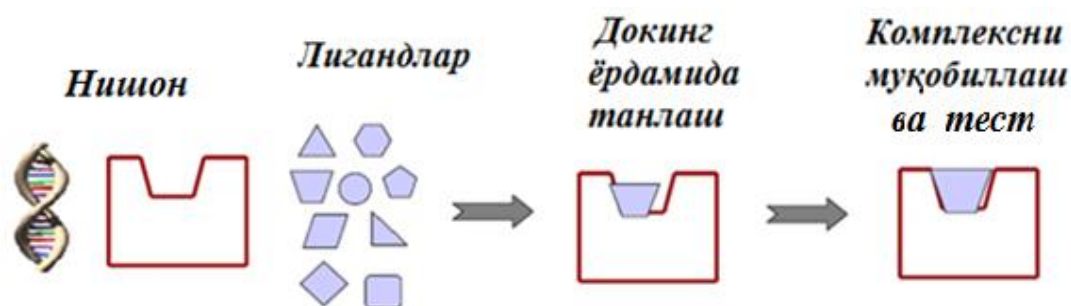
Молекуляр докинг тушунчаси қирғоқдаги кема тўхташ жойидан олинган бўлиб, лиганд молекуласининг макромолекула фаол марказига боғланишини ўрганади.



Молекуляр докинг усуллари лиганд молекулаларининг макромолекула (оқсил, рецептор) билан боғланиш энергияси қийматини аниқлаш имконини беради.

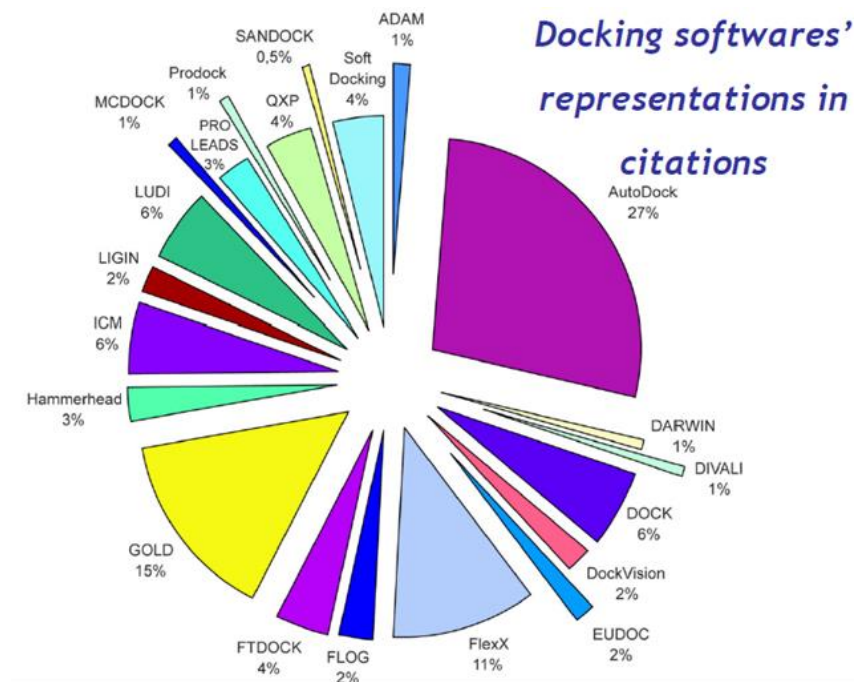


Бу усулларнинг афзаллик томонлари шундан иборатки, кўп сондаги лиганд молекулалари орасидан комплементар лигандни танлаш мумкин (1.4-расм).



1.4-расм. Молекуляр докинг усули стратегияси.

Бугунги кунда докинг программалари жуда кенг миқёсда қўлланилмоқда, уларнинг янги турлари яратилмоқда. Кенг қўлланилаётган докинг программаларидан бири AutoDock ҳисобланади (1.5-расм).



1.5-расм. Докинг программалари ва уларнинг қўлланилиш кўрсаткичлари⁶.

Аммо, макромолекула рентген тузилиш таҳлили ёрдамида ўрганилган ва 3Д структураси Protein Data Bankда бўлиши шарт. Олинган 3Д структура махсус программаларда сув молекулаларидан, лиганд қолдиқларидан ва лиганд молекуласидан тозаланади. Фаол марказлари белгиланади. Фаол марказлари аниқ бўлмаган ҳолларда махсус программалар ёрдамида (масалан, Qsite, ASS) фаол марказлари аниқланиши мумкин.

Докинг усулларида “Юмшоқ (Flexible)” ва “Қаттиқ (Rigid)” докинг усуллари фарқланади. Қаттиқ докинг усулида фақат лиганд молекуласи геометрияси ўзгаради. Макромолекула геометрияси умуман ўзгармайди.

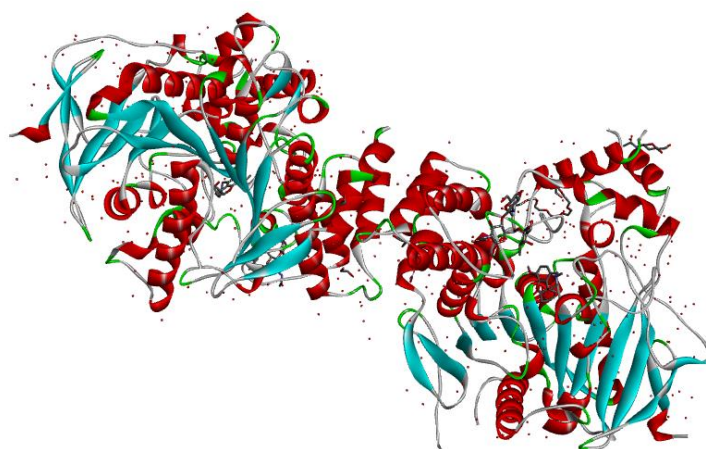
Юмшоқ докинг усулларида лиганд ва макромолекула геометриялари ўзгариши кўзда тутилган⁷.

⁶ Molecular Descriptors Guide Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity Estimation Software Tool. Version1.0.2.

⁷В.Мukesh, К. Rakesh. Molecular Docking: A Review. IJRAP. 2011. 2(6). 1746-1751



Flexible Docking



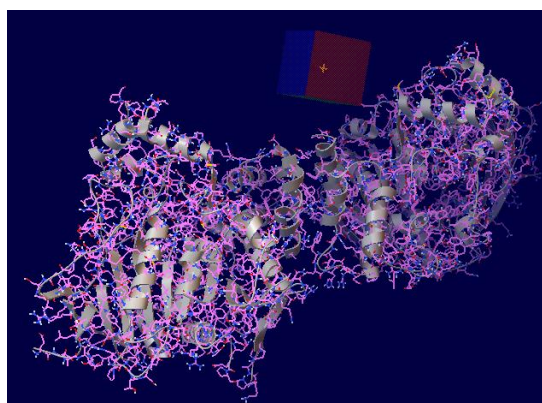
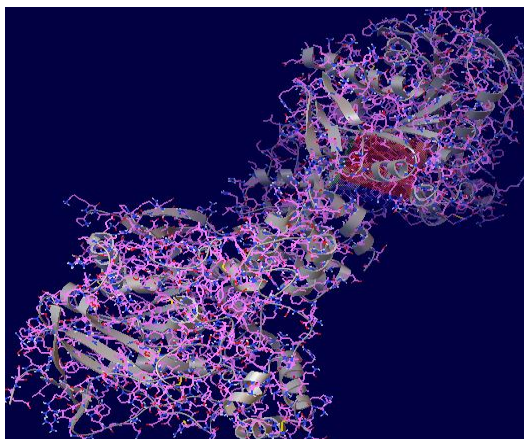
Rigid Docking

Ривожланган ва айрим ривожланаётган давлатларда докинг изланишларини ўтказишга мўлжалланган серверлар қўйилган. Бу серверлар ёрдамида минглаб лигандларнинг макромолекулага боғланишини баҳолаш мумкин, яъни виртуал скрининг қилиш мумкин.

Боғланиш энергияси қиймати (ΔG , ккал/моль) кичик бўлган бирикмалар макромолекула билан комплементар деб қаралади. Юқори фаолликка эга бирикмаларни танлашда ΔG билан биргаликда LE (Ligand efficiency) катталиги ҳам муҳим аҳамият касб қилади. У қуйидагича аниқланади:

$$LE = \Delta G / NA,$$

Бу ерда, ΔG -боғланиш энергияси, лиганд молекуласидаги водород атомидан ташқари (C, O, N, S...) атомлар сони. Демак, LE водород атомидан ташқари ҳар бир оғир атомга мос келадиган энергия миқдори⁸.



⁸B.Mukesh, K.Rakesh. Molecular Docking: A Review. IJRAP. 2011. 2(6). 1746-1751

Назорат саволлари:

1. Хориждаги фармакологик ҳаражатларни қандай қисқартириш йўллари мавжуд?
2. *In vivo*, *in vitro* ва *in silico* тушунчаларини изоҳлаб беринг.
3. QSAR/QSPR дескрипторлар нима?
4. Ишончли математик моделлар қандай тузилади?
5. Моддалар тузилиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганишда қандай программа ишлатилади?
6. Молекуляр докинг нима? Унинг қандай турлари мавжуд?

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

- 1.S.Ekins, J.Mestres, B.Testa. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling// *British Journal of Pharmacol.* 2007; 152(1): 9–20.
- 2.S.M. Paul, D.S. Mytelka, C.T. Dunwiddie, C.C. Persinger, B.H. Munos, S.R. Lindborg, A.L. Schacht. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge// *NATURE REVIEWS.Drug Discovery.* 2010. Vol.9. PP.203-214.
3. Dr. Narasimhan B. QSAR BY HANSCH ANALYSIS. National Conference on Recent Approaches in Drug Design, India. *J.Pharm. BioSci.* 2(4)(2014) 2-6.
4. Molecular Descriptors Guide Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity Estimation Software Tool. Version1.0.2.
5. S.F. Sousa, A.J.M. Ribeiro, J.T.S. Coimbra, R.P.P. Neves, S.A. Martins, N.S.H.N. Moorthy, P.A. Fernandes and M.J. Ramos. Protein-Ligand Docking in the New Millennium – A Retrospective of 10. Years in the Field. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20, 2296-2314
6. Chun Wei Yap. PaDEL-Descriptor: An Open Source Software to Calculate Molecular Descriptors and Fingerprints
7. Received 17 May 2010; Revised 22 August 2010; Accepted 12 October 2010
DOI 10.1002/jcc.21707.
8. Virtual Screening in Drug Discovery-A. Computational Perspective. Article in *Current Protein and Peptide Science* September 2007
9. Solomon Nwaka and Robert G. Ridley. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public–private partnerships. *NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY. VOLUME 2 | NOVEMBER 2003* P. 919- 928
- 10.M.K. Abdel-Hamid, A.McCluskey. *In Silico* Docking, Molecular Dynamics and Binding Energy Insights into the Bolinaquinone-Clathrin Terminal Domain Binding Site//*Molecules* **2014**, 19(5), 6609-6622
- 11.B.Mukesh, K.Rakesh. Molecular Docking: A Review. *IJRAP.* 2011. 2(6). 1746-1751.

2-МАВЗУ: ЯМР, ИҚ ВА УБ-СПЕКТРЛАРИНИ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ҚИЛИШДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН МАЖМУАЛАР. ТУЗИЛИШ ФОРМУЛАСИ АСОСИДА НАЗАРИЙ ОЛИНГАН ҲАМДА ТАЖРИБАДА ОЛИНГАН СПЕКТРЛАР ОРАСИДАГИ БОҒЛИҚЛИК МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАРИНИ ТУЗИШ

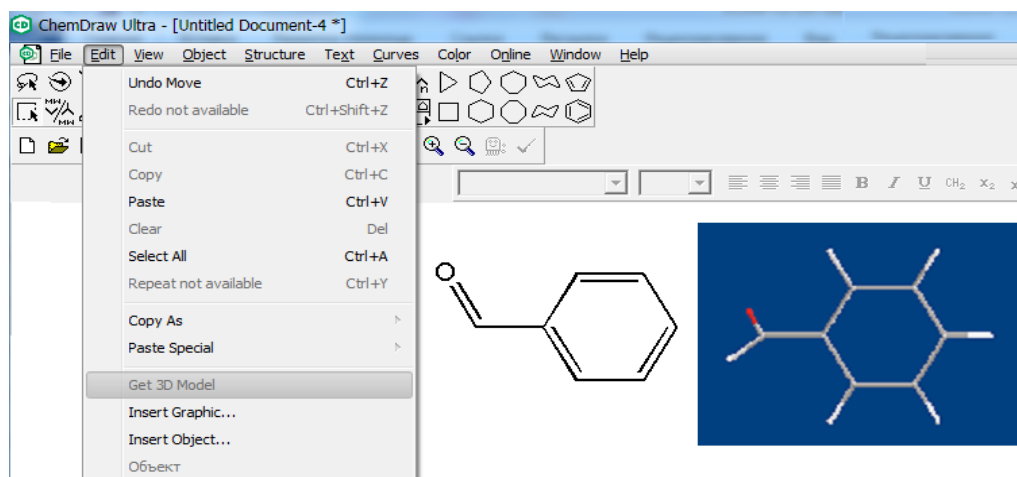
РЕЖА:

- 2.1. Кимёвий дастурларда спектроскопия, спектрлар базалари ва атласлари
- 2.2. ChemOffice ва ACDLabs дастурлари ёрдамида органик бирикмаларнинг ЯМР (^1H , ^{13}C) спектрларини интерпретация қилиш
- 2.3. HyperChem программасида ИҚ- ва УБ-спектрларни ўрганиш

Таянч иборалар: *спектроскопия, спектрлар базаси, спектрлар атласи, ChemOffice ва ACDLabs дастурлари, HyperChem программаси, ЯМР (^1H , ^{13}C), ИҚ- ва УБ-спектрлари*

2.1. Кимёвий дастурларда спектроскопия, спектрлар базалари ва атласлари

ChemDraw, ChemWindow ва **IsisDraw** дастурларида бирикмаларнинг фақат икки ўлчамли геометрияси чизилиши мумкин. Бу дастурларда чизилган геометриялар квант-кимёвий ҳисоблашларга яроқсиз. Аммо **ChemOffice** дастури икки ўлчамли бирикма геометриясини уч ўлчамли ҳолатга ўткази олади (Get 3D Model → Edit 3D)⁹:



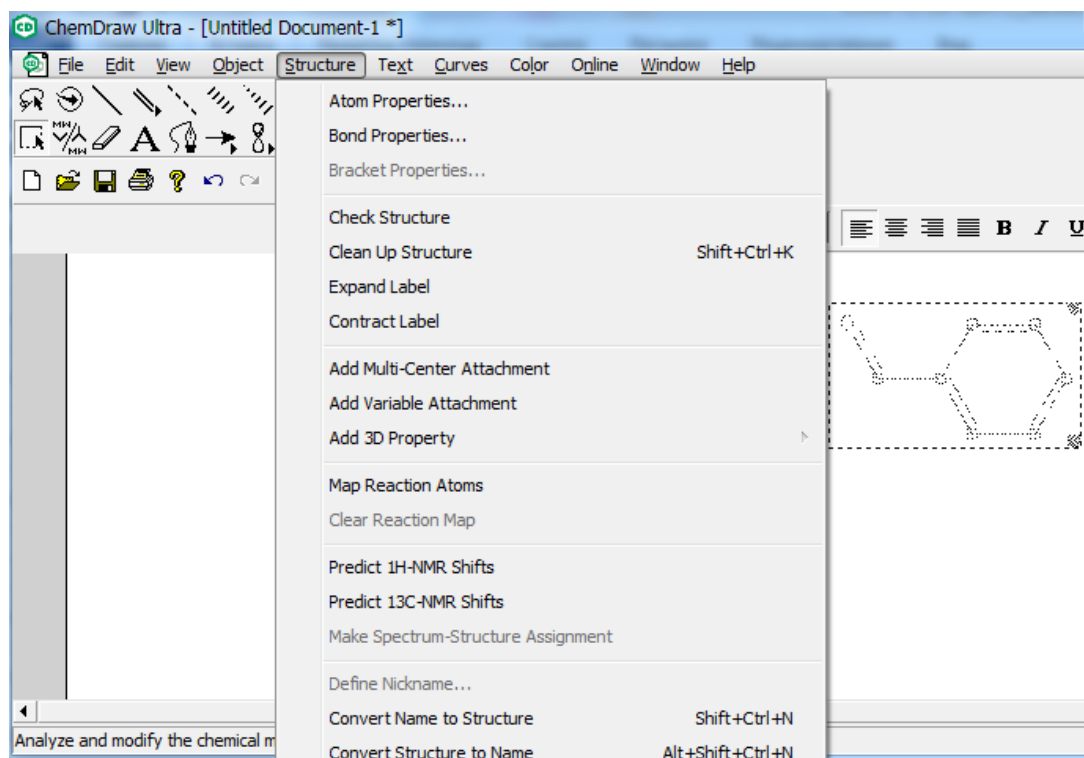
Умуман олганда, ChemOffice кенг имкониятга эга, кимёгарларга тўлиқ кўмакчи вазифасини ўтай оладиган дастур (*пуллик*).

ChemOffice дастури қуйидаги таркибий қисмлардан иборат:

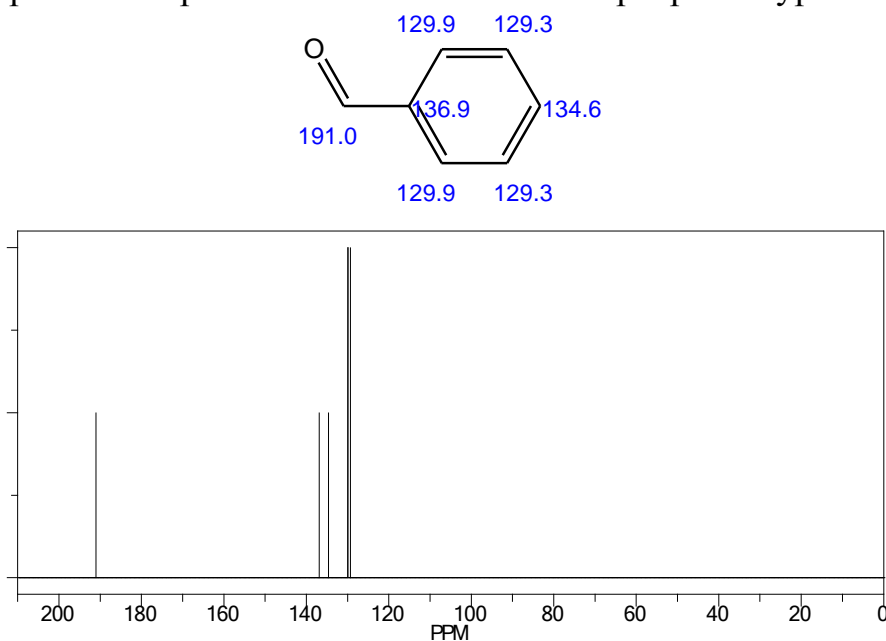
1. ChemDraw;
2. Chem 3D;
3. ChemFinder

⁹ <http://webbook.nist.gov/chemistry/form-ser.html>

ChemDraw бирикмаларнинг икки ўлчамли тузилиш формулаларини чизиш мумкин. Чизилган структурани номлаш мумкин (Structure→Convert Structure to Name) ва ном асосида структура чизиш мумкин (Convert Name to Structure).

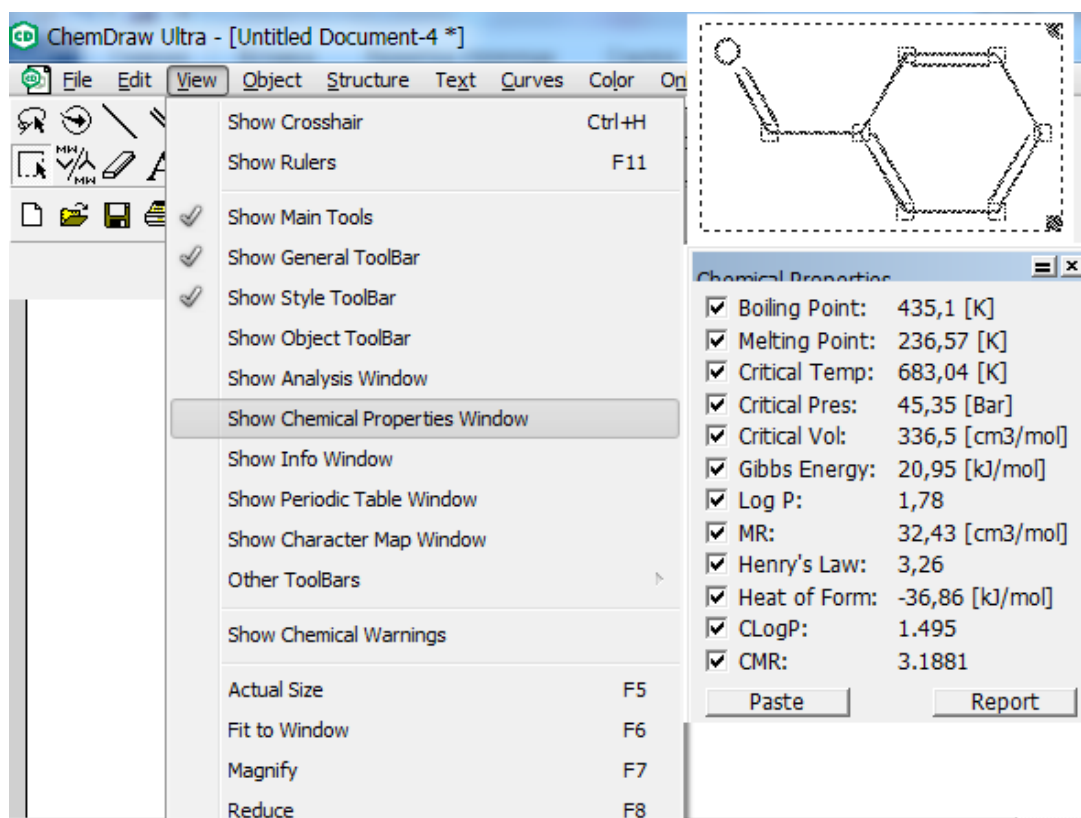


Бирикмаларнинг назарий ПМР ва ^{13}C ЯМР спектрларини кўриш мумкин.

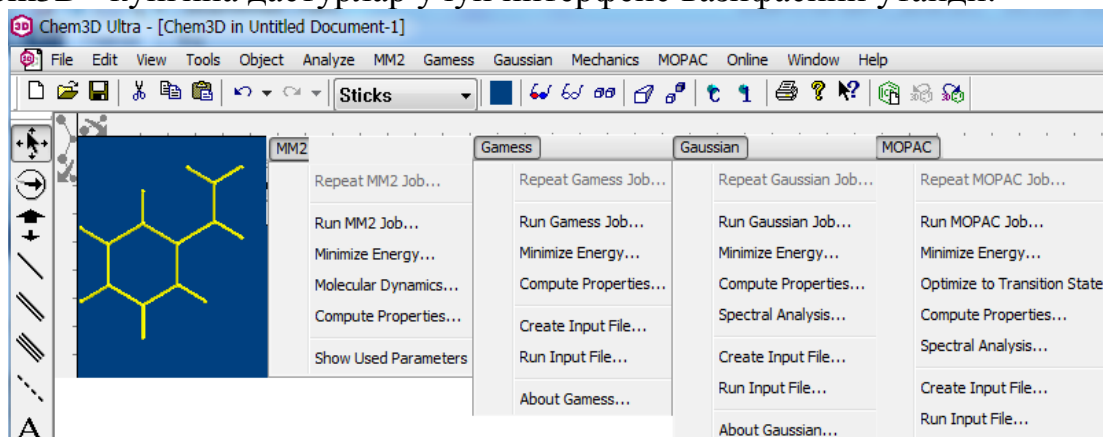


2.1-расм. Бензалдегид ^{13}C ЯМР спектри.

Ундан ташқари бирикмаларнинг физикавий хоссаларини ($T_{\text{кайн.}}$, $T_{\text{суюк}}$) ҳисоблаш мумкин.

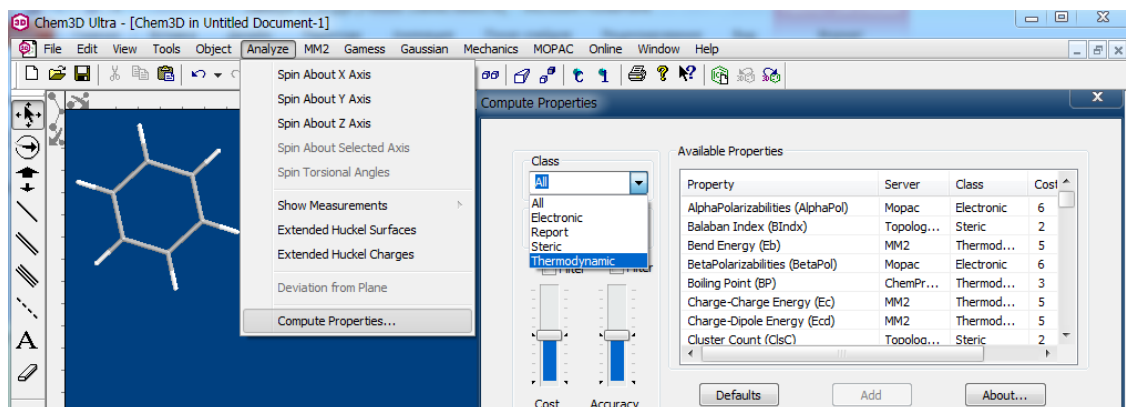


Chem3D –кўпгина дастурлар учун интерфейс вазифасини ўтайди.



Яна шунингдек, Chem3Dда бирикма учун 50 дан ортиқ дескрипторларни ҳисоблаш мумкин¹⁰.

¹⁰ <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>



2.2. ChemOffice ва ACDLabs дастурлари ёрдамида органик бирикмаларнинг ЯМР (^1H , ^{13}C) спектрларини интерпретация қилиш

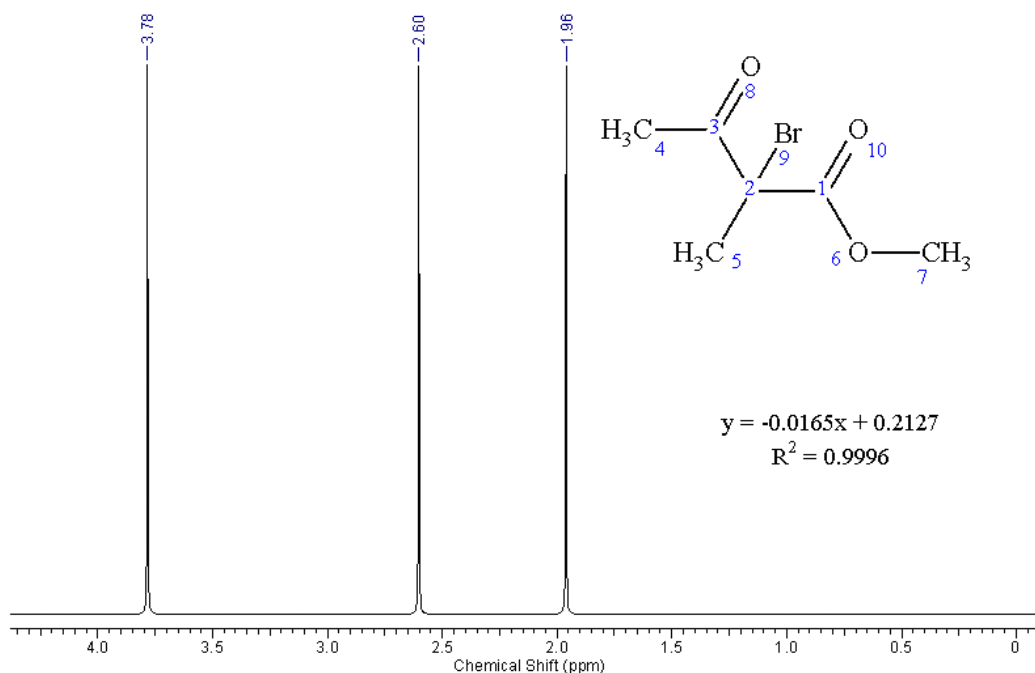
Айрим олимлар томонидан ултрабинафша (УБ), инфрақизил (ИҚ) ва ядро магнит резонанси (ЯМР) спектроскопия усуллари квант-химиянинг “экспериментал” усуллари қаторига киритилган. Бу қаторга бирикмаларнинг ионланиш потенциалини (Купманс теоремасига кўра ЭюбМО) аниқлаб берувчи фотоэлектрон спектроскопия (Photoelektron spectroscopy-PES) усули киритилган. Яна шунингдек, оксидланиш ва қайтарилиш потенциалини аниқловчи полярография ҳамда электрон трансмиссион спектроскопия (ETS) усуллари киритилган. (ETS) спектроскопияси бирикмаларнинг электронга мойиллигини, яъни қуйи бўш МО энергиялари ҳақида маълумотлар берган (усул жуда кам ишлатилади). УБ спектроскопияси банд ва бўш МОлар орасидаги энергетик фарқни аниқлаб беради. ИҚ спектроскопия усули бирикмаларнинг тебраниш сатҳлари ва улардаги ўтишлар ҳақида маълумотлар беради. ЯМР атомларнинг нисбий зичлиги ҳақида маълумот беради. Юқорида қайд қилинган усуллар ҳамда рентген тузилиш таҳлили (РТТ) усули ҳисоблаш усулларини баҳолашда мезон вазифасини ўтайди.

Маълумки, ^1H ва ^{13}C ЯМР сигналлари мос равишда 0-10 ҳамда 0-250 миллион улуши (м.у.) оралиғида кузатилиши кўпгина омилларга боғлиқ¹¹:

- Атомлардаги электрон зичлик (Кўшни гуруҳлар таъсири)
- Фазовий ҳолат
- Анизотропия эффекти
- Эритувчи табиати
- Н –боғ
- Молекулалараро таъсирлар
- Ҳарорат ва бошқа омиллар.

Бу омиллар орасида ядро атрафидаги электрон зичлик асосий рол ўйнайди. Буни қуйидаги мисолда кўришимиз мумкин:

¹¹ <http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>
<http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001041/spectroscopy-videos?cmpid=CMP00001773>



2.2-расм. Метил 2-бромо-2-метил-3-оксобутаноатнинг ПМР спектри.

Учта метил гуруҳи протонларининг электрон зичлиги кўшни гуруҳлар таъсирида ўзгарган ва шунинг натижасида сигналлари учта жойда кузатилади. Спектрдаги 1.96 миллион улушида (м.у.) жойлашган сигнал 5-углерод атоми протонларига, 2.6 м.у.-да жойлашган сигнал 4-углерод атомидаги протонларга ва 3.78 м.у.-даги сигнал 7-углерод атоми протонларига мос келади.

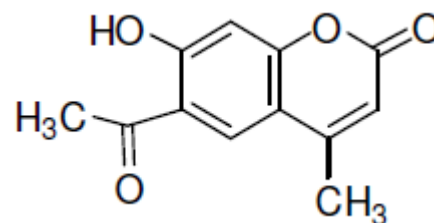
Адабиётларда кичик молекулали ва ион типдаги бирикмаларнинг ЯМР ^{13}C -спектрлари ва атомлардаги заряд зичлиги яхши корреляси қилиши таъкидланган ($R^2 \geq 0.7$). Қўшбоғ тутган ва ароматик бирикмалар атом зарядларининг ЯМР сигналлари билан таққослаш анча мураккаб. Сабаби қўшбоғнинг анизатропия эффекти туфайли ^{13}C сигналлари нисбатан кучсиз магнит майдонга силжиган. Мисол тариқасида, 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарин ^{13}C спектри ва Малликен, Лоувдин ҳамда НПА бўйича заряд тақсимоти коррелясияси қаралди. 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарин ^{13}C сигналларининг Малликенга заряд ҳисоблаш усулига нисбатан Лоувдин ва НПА заряд тақсимоти усуллари билан яхши коррелясия қилиши аниқланди (1-Жадвал). Олинган натижалар Лоувдин бўйича заряд ҳисоби Малликенга нисбатан яхшироқ корреляси қилиши аниқланди.

1-Жадвал

6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарин ^{13}C сигналлари ва ВЗЛҮР1/6-31G усулида ҳисобланган атом зарядлари

| № | ^{13}C , м.у. | Малликен | Лаувдин | НПА | 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарин |
|----|---------------------------|----------|---------|------|------------------------------------|
| С3 | 112.0 | 6.22 | 6.19 | 6.35 | |

| | | | | |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|------|
| C4 | 152.8 | 5.85 | 5.95 | 5.94 |
| C4a | 113.6 | 5.91 | 6.08 | 6.15 |
| C5 | 127.0 | 6.22 | 6.05 | 6.17 |
| C6 | 118.6 | 5.92 | 6.11 | 6.19 |
| C7 | 160.3 | 5.77 | 5.86 | 5.64 |
| C8 | 109.0 | 6.13 | 6.19 | 6.34 |
| C8a | 156.0 | 5.75 | 5.84 | 5.63 |
| C9 | 199.8 | 5.70 | 5.80 | 5.47 |
| C (4) | 21.2 | 6.48 | 6.31 | 6.72 |
| P² | 0.7759 | 0.8391 | 0.8768 | |



*Атом зарядлари ядро сонини айирмасдан келтирилди.

Бирикмаларнинг ЯМР-спектрларини ўрганиш

ChemOffice, ACDlabs, PortableMestReNova ва бошқа дастурларда эмпирик усулларда ва жуда қисқа вақт оралиғида бирикмаларнинг ЯМР спектрларини ҳисоблаш мумкин. Бу дастурлар ичида ACDlabs кенг имкониятга эга эканлиги билан ажралиб туради. Унда бирикмаларнинг икки ўлчамли спектрларини олиш имконияти ҳам мавжуд. Яна шунингдек, стероид типдаги бирикмаларда битта С атомига бириккан иккита метил гуруҳи С атомларининг сигнали худди тажрибадагидек иккита жойда кузатилади. Аммо бу дастурлар фақат кенг ўрганилган ядролар (асосан, ¹H, ¹³C) учун ЯМР спектрларини бера олади.

Гауссиан дастурида бирикманинг кимёвий силжишларини (экраниниш катталигини - magnetic shielding tensor) ўрганиш учун NMR (Nuclear Magnetic Resonance) калит сўзи киритилади. Ундан ташқари, ЯМР спектрни ҳисоблаш усули сифатида GIAO, CSGT, IGAIM ёки SingleOrigin усуллари билан бирини танлаш мумкин (#NMR=GIAO B3LYP/6-31G). #NMR=all белгиланса SingleOrigin, IGAIM ва CSGT усуллари билан экранлиниш катталиги ҳисобланади. Олинган натижалар Gaussview дастурида стандарт бирикма (¹H ва ¹³C учун TMC) экранлиниш катталиги билан солиштириш орқали ЯМР спектрлар визуализация қилиниши мумкин.

HyperChem дастурида ярим эмпирик TNDO усули ёрдамида ЯМР спектрларини олиш имконияти мавжуд¹².

¹²<http://webbook.nist.gov/chemistry/form-ser.html>

<http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>

<http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001041/spectroscopy-videos?cmpid=CMP00001773>

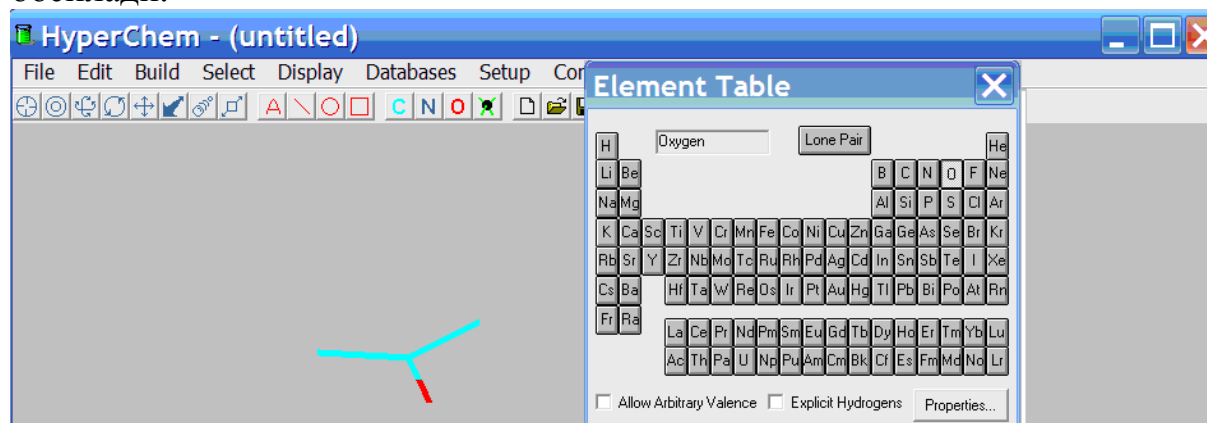
2.3. HyperChem программасида ИҚ ва УБ-спектрларни ўрганиш

Тебраниш турларини мукамал ўрганиш ва анимацион ҳолатда кўриш учун квант-кимёвий ҳисоблашлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Hyperchem - тебранишларни визуал кўрсатиб бера оладиган, энг қулай дастурлар мажмуаси ҳисобланади. Лекин шуни таъкидлаб ўтиш керакки, экспериментал ва назарий ИҚ-спектрлар интенсивликлари фақат айрим DFT (Density Functional Theory - функционал зичлик назарияси) усуллари билан ҳисоблангандагина мос тушуши мумкин. Аммо экспериментал ва назарий ИҚ-спектрлардаги тўлқин сони (ν , cm^{-1}) қийматлари ярим эмпирик, ноемпирик (*ab initio*) ва функционал зичлик назарияси (DFT) усуллари билан ҳисоблаганда ҳам 200 cm^{-1} - гача фарқ қилиши мумкин. Шунинг учун ҳам ИҚ-ҳисоблашларда кўпайтирилувчи коэффитсиентлардан (*weighting factors*) фойдаланилади.

Инструментлар панелидан чизиш (Draw) тугмасини бир марта босиб, бир нуқтадан уч томонга чизиқ чизамиз¹³:

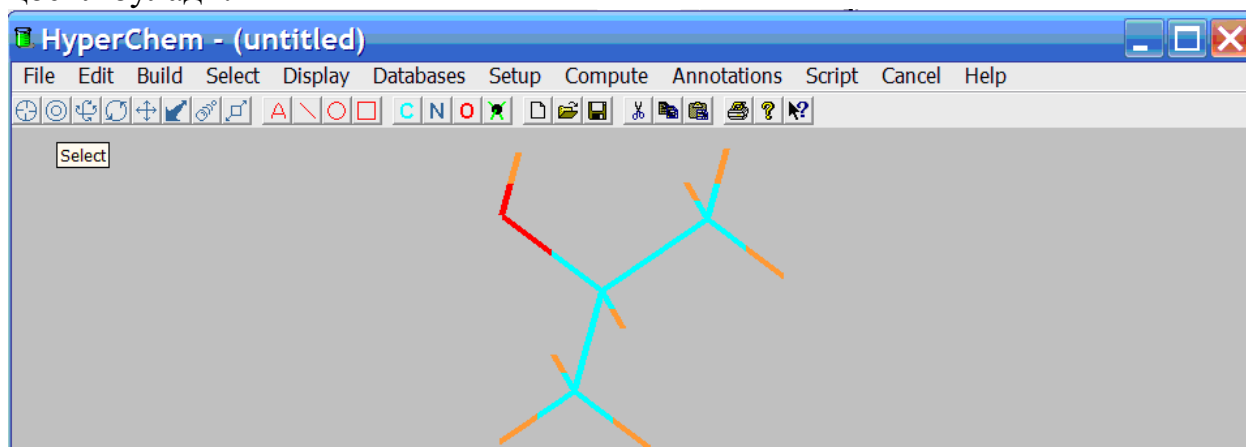


Чизиш (Draw) тугмасини икки марта босиб, элементлар жадвали очилади ва ундан кислород атоми белгилаб олинади. Бу амални инструментлар панелидаги кислород атомини (O) белгилаш орқали ҳам амалга оширса бўлади. Ундан кейин курсорни чизилган чизиқлардан бирининг учига босилади. Элементлар жадвалидан углерод атоми белгилаб олиниб, қолган иккита чизиқ учига ва чизиқлар бирлашган нуқтага босилади.



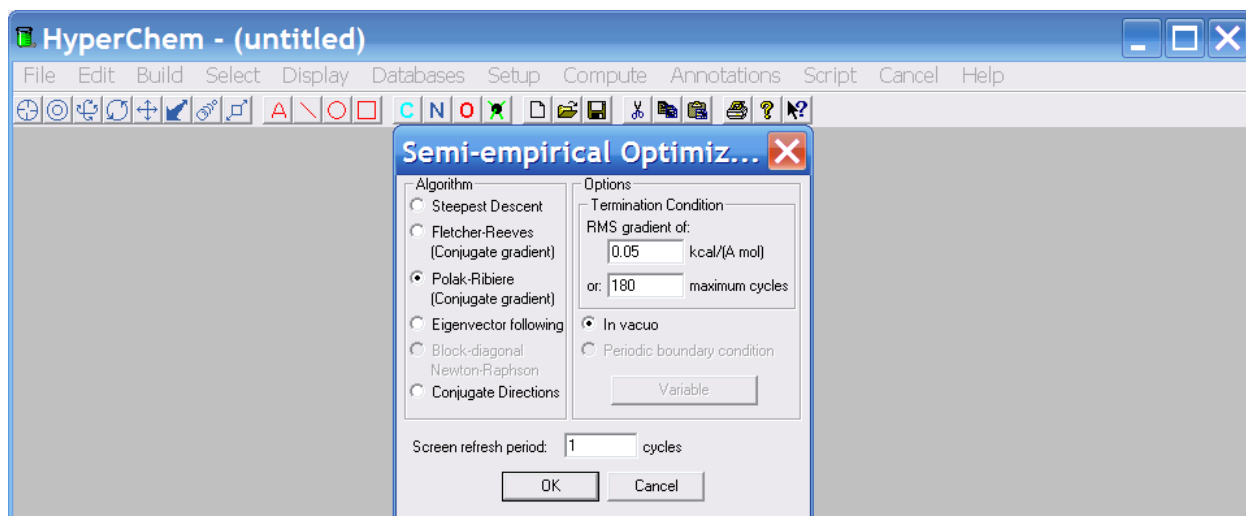
¹³ Hyperchem program. Cambridge Soft Corporation. 2008

Шундан кейин, белгилаш (Select) тугмасини икки марта босилади, натижада керакли жойга водород атоми қўшилган, пропанол-2 структураси ҳосил бўлади:

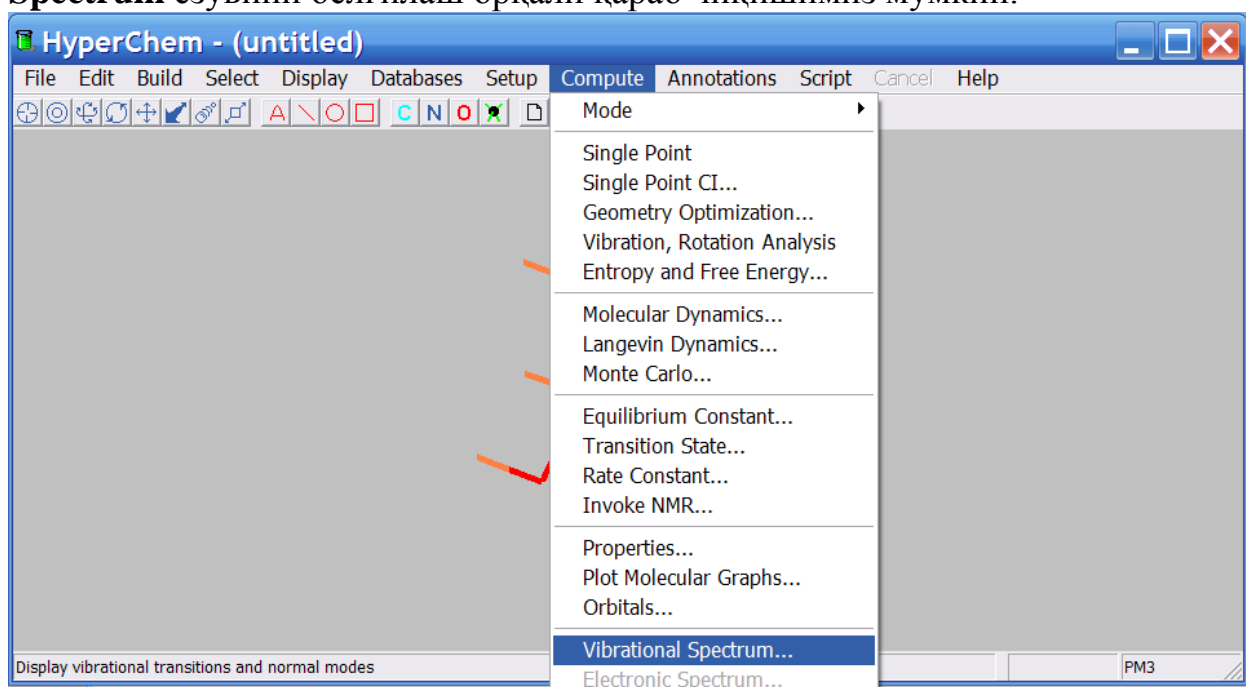


Чизилган геометрияни ярим эмпирик (семи-емпирикал) ҳисоблаш усули ёрдамида оптимизатсия қилиш учун менюлар сатридаги **Setup** –га кирилади ва PM3 методи белгилаб олиниб, ҳисоблаш (**Compute**) қисмидан Geometry Optimization ёзуви босилади.

Муқобиллаш (optimizatsiya) алгоритми сифатида Polak-Ribiere алгоритми белгиланади. ОК тугмасини босиш билан оқ геометрия оптимал ҳолатга келтирилади.

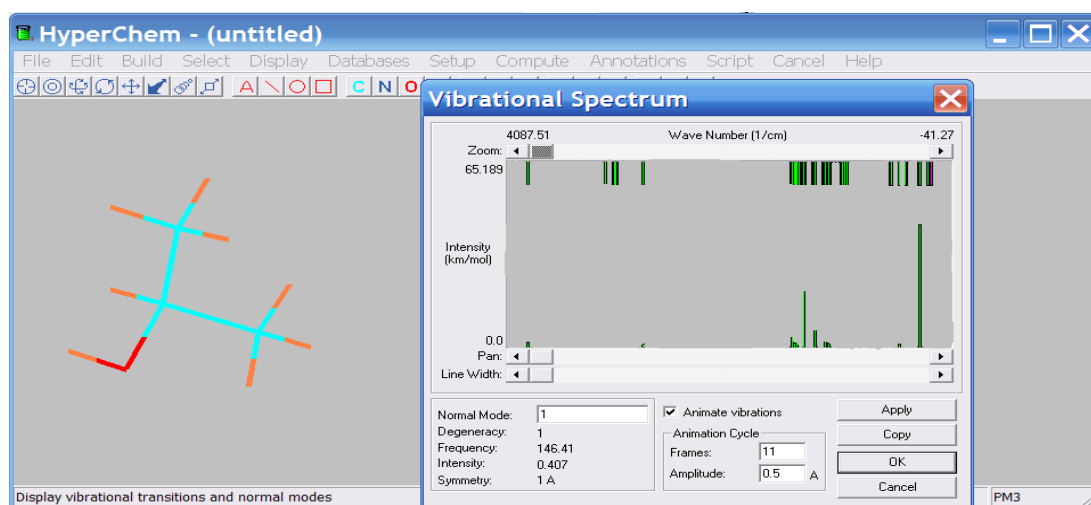


Шундан кейин молекуланинг ИҚ-спектрини ҳисоблаш мумкин. Бунинг учун, ҳисоблаш (**Compute**) қисмидан **Vibration, Rotation analysis** ёзуви белгиланади. РМЗ ярим эмпирик ҳисоблаш усули ёрдамида олинган тебранишлар спектрини ҳисоблаш (**Compute**) қисмидаги **Vibrational Spectrum** ёзувини белгилаш орқали қараб чиқишимиз мумкин.



Vibrational Spectrum дарчиси юқори қисмида $4087 - 41 \text{ cm}^{-1}$ соҳадаги ҳисобланган тебраниш тўлқин сонлари келтирилган. Қуйи қисмида эса уларнинг интенсивликлари келтирилган. Юқори қисмидан биронта тебраниш белгилаб олинади ва қўллаш (**Apply**) тугмаси босилади. Натижада, маълум бир гуруҳ тебраниши анимаия қилинади. Айни гуруҳ тебранишини кузатиш жараёнида, шу гуруҳнинг кўпроқ тебранишини ва

шунинг натижасида молекуладаги бошқа гуруҳларнинг ҳам қисман тебранишини кузатиш мумкин. Айрим ҳолатларда, бундай механик тебранишлар (кинематик фактор) ҳам ютилиш соҳасининг кузатилишига олиб келиши мумкин.

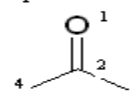


WinMorac 7.21 ва MORAC2012 дастурларида ИҚ ютилиш соҳалари инпут (Z-matrix) файлига қуйидаги Морас “калит” сўзларини киритиш орқали ҳисобланади:

(Input fayl)

```
PM3 CHARGE=0 GNORM=0.1 FORCE SINGLET
Name: Aceton
MOPAC input file (Z-matrix) created by Alisher Eshimbetov
O .0000000 0 .000000 0 .000000 0 0 0 0
C 1.2176501 0 .000000 0 .000000 0 1 0 0
C 1.5060136 0 121.595908 0 .000000 0 2 1 0
C 1.5061489 1 121.530737 1 179.971707 1 2 1 3
H 1.0977644 1 112.317799 1 -179.536933 1 3 2 1
H 1.0981209 1 110.960792 1 -59.064309 1 3 2 1
H 1.0981227 1 110.944395 1 59.997016 1 3 2 1
H 1.0977304 1 112.325832 1 -178.818286 1 4 2 1
H 1.0981359 1 111.037594 1 -58.311408 1 4 2 1
H 1.0981216 1 110.891843 1 60.761195 1 4 2 1
```

(Qisqartirilgan hisoblash natijalari)



PM3 CALCULATION RESULTS

```
*****
* MOPAC: VERSION 7.00
* SINGLET - SPIN STATE DEFINED AS A SINGLET
* CHARGE ON SYSTEM = 0
* T= - A TIME OF 7200.0 SECONDS REQUESTED
* DUMP=N - RESTART FILE WRITTEN EVERY 7200.0 SECONDS
* FORCE - FORCE CALCULATION SPECIFIED
* PM3 - THE PM3 HAMILTONIAN TO BE USED
* GNORM= - EXIT WHEN GRADIENT NORM DROPS BELOW 0.100
*****
```

DESCRIPTION OF VIBRATIONS

(Tebranişlar tav sifi)

| VIBRATION | ATOM PAIR | ENERGY CONTRIBUTION | RADIAL |
|-------------------|-----------------|----------------------|--------|
| (18-chi tebraniş) | (atomlar jufti) | (Energiya taqsimoti) | |
| FREQ. 1972.42 | O1 -- C2 | 54.6% | 100.0% |
| | C2 -- C3 | 22.5% | 30.1% |
| | C2 -- C4 | 22.5% | 29.9% |

T-DIPOLE (Transition dipole) 3.7770 *(Tebraniyotgan bog'ning dipol momenti)*

TRAVEL 0.0506 *(Tebranişda bog' uzunligining o'zgarishi, angstrom)*

RED.MASS (Reduced mass) 6.6630 *(Keltirilgan massa)*

Икки атомнинг бир-бирига нисбатан ҳаракати радиал (тўғри чизикли) ва тангенциал (бурчакли) бўлиши мумкин. C=O гуруҳнинг ҳаракати 100.0% радиал (валент тебраниш). C2-C3 атомларнинг бир-бирига нисбатан ҳаракати 30.1% радиал ва 69.9% тангенциал (деформацион). Тебраниш жараёнида энергия тақсимооти қуйидагича аниқланади:

$$[E(A-B)/E_{\text{tot}}] \times 100\%, \text{ bu yerda, } E(A-B) = E_{AA} + E_{BB} + 2E_{AB}, \quad E_{\text{tot}} = \sum_A \sum_B E(A-B).$$

Ацетон молекуласи 10 та атомдан таркиб топган. Чизикли бўлмаган ацетон молекуласи учун 24 та ($3 \times 10 - 6 = 24$) тебраниш мавжуд. Тўлқин сони 1972.42 cm^{-1} соҳа асосан (54.6%) C=O гуруҳига тегишли. Ушбу тебраниш натижасида C2-C3 ва C2-C4 боғларида ҳам тебраниш (22.5%) кузатилади.

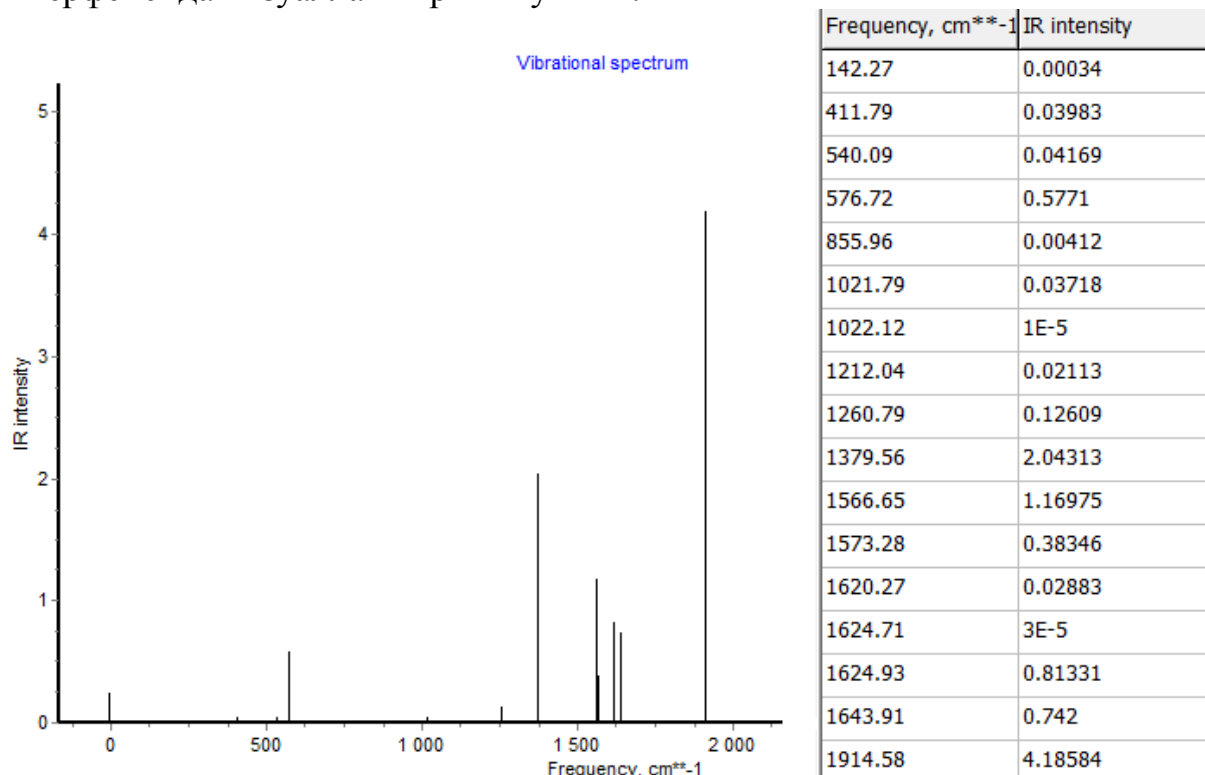
Firefly (олдинги PCGamess) дастурида ноэмпирик (ярим эмпирик ёки DFT) усулларида назарий ИҚ-спектрларни ҳисоблаш мумкин. Ноэмпирик ҳисоблаш усулининг RHF/6-31G базис тўплами Firefly/Gamess калит сўзлари ёрдамида ацетоннинг назарий ИҚ-спектри ҳисобланди. Инпут файлда атомлар X, Y ва Z координаталар ўқида жойлашиши (декарт координаталари) кўринишида келтирилган:

```
! GAMESS (US) STYLE. Input created by MaSK (http://ccmsi.us/mask).
$SYSTEM $END
$CONTRL RUNTYP=HESSIAN SCFTYP=RHF COORD=UNIQUE $END
$BASIS GBASIS=N31 NGAUSS=6 $END
$SCF DIRSCF=.TRUE. FDIFF=.t. diis=.f. Soscfc=.t. NCONV=8 $END
$force nvib=2 $end
$DATA
C3H6O
C1
OXYGEN  8.0  0.168649456  0.000004718  -0.000052631
CARBON  6.0  1.387370926  0.000003918  -0.000017356
CARBON  6.0  2.169410314  1.275266972  0.162443022
CARBON  6.0  2.169408917  -1.275266351  -0.162432318
HYDROGEN 1.0  1.493109699  2.109845171  0.268849186
HYDROGEN 1.0  2.809667845  1.441057351  -0.697497507
HYDROGEN 1.0  2.809807657  1.220095990  1.036375578
HYDROGEN 1.0  1.493101697  -2.109848551  -0.268763270
HYDROGEN 1.0  2.809702371  -1.441006484  0.697490247
HYDROGEN 1.0  2.809771118  -1.220152734  -1.036394951
$END
```

Ҳисоблаш натижалари 30 та тебраниш энергияларини кўрсатди. Биринчи олтинчигача келтирилган частоталар (Frequency) айланиш сатҳлари орасидаги ўтишлар натижасида юзага келган айланма спектрлар. 24-тебраниш (1914.58 cm^{-1}) C=O гуруҳ валент тебранишларига тегишли.

| | | 22 | 23 | 24 | 25 |
|---|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | FREQUENCY: | 1624.93 | 1643.91 | 1914.58 | 3191.79 |
| | REDUCED MASS: | 1.06846 | 1.04503 | 8.79542 | 1.03847 |
| | IR INTENSITY: | 0.81331 | 0.74200 | 4.18584 | 0.06890 |
| 1 | OXYGEN | X -0.03026970 | 0.00000055 | -0.14052428 | 0.00000001 |
| | | Y 0.00000041 | -0.00021195 | 0.00000014 | -0.00010861 |
| | | Z -0.00000109 | 0.00166085 | -0.00000404 | -0.00001386 |
| 2 | CARBON | X 0.02468814 | 0.00000005 | 0.22993240 | 0.00000004 |
| | | Y -0.00000176 | 0.00353265 | 0.00000007 | 0.00301214 |
| | | Z 0.00000054 | -0.02770327 | 0.00000659 | 0.00038385 |

Firefly/Gamess ҳисоблаш натижаларини (*.out файлларни) Chemcraft интерфейсида визуаллаштириш мумкин:



Gaussian дастурида ҳам назарий ИҚ-спектрлар ҳисобини амалга ошириш мумкин.

```
# OPT FREQ HF/6-31G geom=connectivity
aseton
0 1
O      -0.80310000  -1.14400000  0.67490000
C      -0.49490000  -0.07650000  0.14120000
C       0.80630000  0.46600000  0.24140000
C     -1.23230000  0.46590000 -0.93560000
H       0.73600000  1.56370000  0.41930000
H       1.32890000 -0.00130000  1.10780000
H       1.37710000  0.24590000 -0.69030000
H     -1.35120000  1.56370000 -0.78580000
H     -0.71080000  0.24590000 -1.89580000
H     -2.24390000 -0.00130000 -0.95500000
```

Ҳисоблаш натижаларини GaussView дастурида анимация қилиш мумкин¹⁴.

| Mode # | Freq | Infrared | Raman Activity | Depolar-P | Depolar-U |
|--------|---------|----------|----------------|-----------|-----------|
| 17 | 1643.98 | 31.3492 | 0.4155 | 0.7500 | 0.8571 |
| 18 | 1915.11 | 177.0811 | 8.6751 | 0.5913 | 0.7432 |
| 19 | 3191.71 | 2.9243 | 0.1685 | 0.7500 | 0.8571 |

Animate Vibration:

УБ ва кўринувчи спектрлар ҳисоби

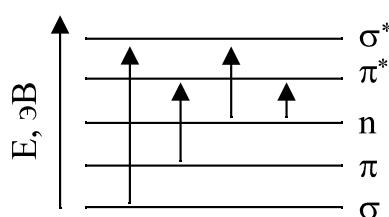
Молекула ултрабинафша ва кўринувчи нурларни ютиб, асосий ҳолатдан энергияси юқорироқ кўзғалган ҳолатга ўтади. Молекула ютган нурларни қайд қилиш натижасида 200-800 нм соҳасида ютилиш спектрлари юзага келади. Бу спектрлар УБ-спектрофотометрда тўлқин узунлигининг оптик зичликка боғлиқлик графиги кўринишида ёзилади. Асосий ҳолатдан кўзғалган ҳолатга ўтиш энергияси қуйидагича топилади:

$$\Delta E = E_k - E_0 = h\nu$$

бу ерда, ΔE -молекула энергиясининг ўзгариши, E_k , E_0 – кўзғалган ва асосий ҳолат энергиялари ($k = 1, 2, \dots, n$), h - Планк доимийси, ν -нур частотаси.

УБ-спектрларни интерпретация қилишда ва молекулаларнинг электрон сатҳларини ўрганишда МО усули кенг қўлланилмоқда. Органик бирикмалар учун σ -боғ, π -боғ ҳосил қилишда қатнашган σ ва π типдаги орбиталлар мавжуд. Ундан ташқари буғланмаган электрон жуфт (n) ҳам МО ҳосил қилади. Уларнинг энергияси қуйидаги тартибда ошади: $\sigma < \pi < n$. Кўзғалиш жараёнида бу электронлар энергияси юқори бўлган бўш орбиталларга, яъни π^* ва σ^* орбиталларга кўчади.

Органик бирикмалар учун қуйидаги электрон ўтишлари мавжуд: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ ва $n \rightarrow \pi^*$:



УБ-спектрларнинг узоқ тўлқинли соҳасида реакция қобилияти юқори бўлган π ва n электронларнинг, яъни $\pi \rightarrow \pi^*$ ва $n \rightarrow \pi^*$ кўчишлар туфайли юзага келган чўкқилар (полоса, соҳа) кузатилади. ЮБМО ва ҚБМО орасидаги электрон ўтишлар туфайли юзага келган полоса максимумлари (λ_{\max} , нм) бир қатор бирикмаларнинг реакция қобилиятини акс эттирувчи белгидир. Сабаби у назарий ҳисобланадиган бирикмаларнинг қаттиқлигини кўрсатувчи катталиқ билан таққосланади. ЮБМО ва ҚБМО орасидаги тирқиш қанча катта бўлса, электрон ўтиш энергияси ҳам катта бўлади ва

¹⁴ <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>

<http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html>

молекула қаттиқ ҳисобланади. Ва аксинча, ЮБМО ва ҚБМО орасидаги тирқиш қанча кичик бўлса электрон ўтиш энергияси ҳам кичик бўлади ва молекула юмшоқ ҳисобланади.

Метилгалогенидларнинг УБ-спектрлари ва реакцион қобилияти орасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Ушбу тартибда $\text{CH}_3\text{F} > \text{CH}_3\text{Cl} > \text{CH}_3\text{Br} > \text{CH}_3\text{I}$ $n \rightarrow \sigma^*$ электрон ўтишининг ва C-Hal энергияси камаяди, яна шунингдек, ушбу қаторда нуклеофил реагентлар билан таъсирлашиш тезлиги ортади.

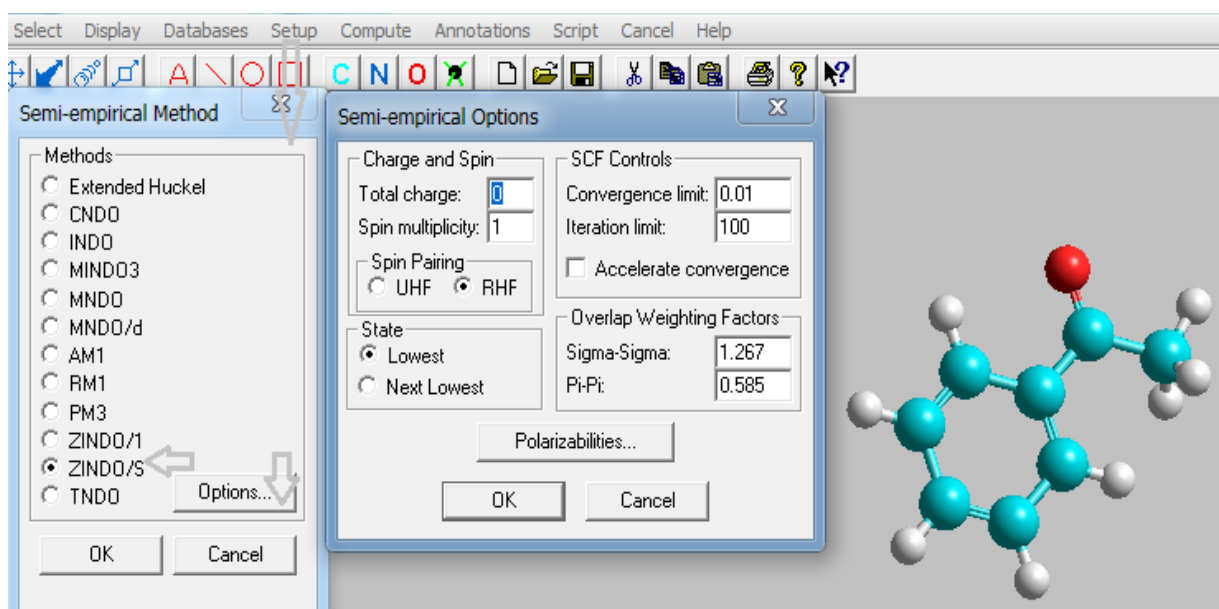
УБ-спектрларни назарий ўрганиш ёрдамида ютилиш чўққиларига сабабчи хромофорларни, молекуланинг электронодонор, электроноакцептор қисмларини ва улар орасидаги электрон кўчиш натижасида юзага келадиган ички молекуляр заряд кўчиш чўққиларини аниқлаш мумкин.

Таъкидлаб ўтилганидек, УБ-спектрларни назарий ўрганишда CNDO/S ва INDO/S (ZINDO/S) ярим эмпирик усуллари кенг қўлланилади. Ундан ташқари ноэмпирик усуллар ва DFT усуллари ёрдамида ҳам УБ-спектрларни ҳисоблаш мумкин. DFT усулининг TDDFT кўриниши карбонил гуруҳи тутмаган бирикмаларни ўрганишда кенг қўлланилмоқда. Карбонил гуруҳи тутган бирикмаларнинг УБ-спектрларини ҳисоблашда Зернернинг INDO/S (ZINDO/S) методи бошқа ярим эмпирик ва ноэмпирик усулларга нисбатан устунликка эга. ZINDO/S усули Hyperchem мажмуасида мавжуд. Ушбу усул ва мажмуадан фойдаланиб ацетофеноннинг назарий УБ-спектрини ўрганамиз.

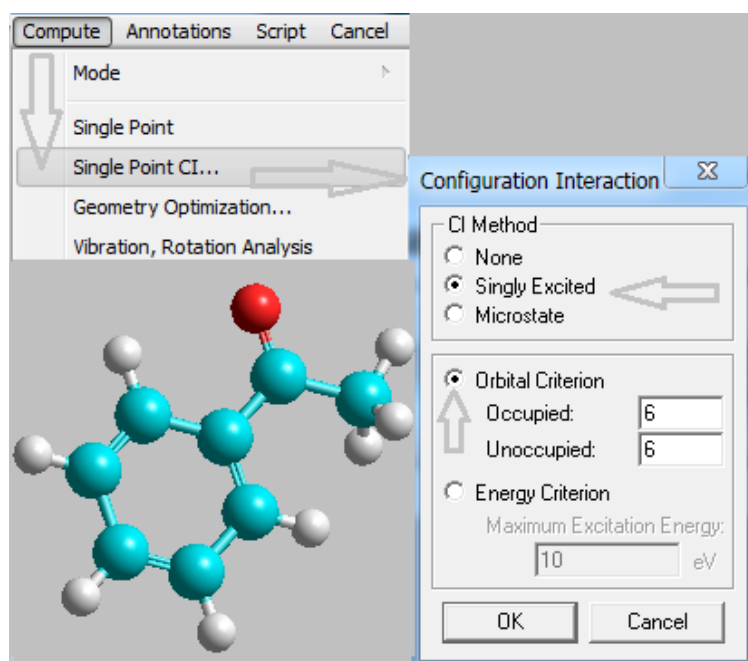
“Draw” чизиш ускунасини босиб, сичқонча ёрдамида ацетофенон молекуласи ҳосил қилинади. Тажрибага яқин маълумотлар олиш учун молекулани AM1, PM3 ёки RM1 усулларида биттасининг ёрдамида муқобиллаш мумкин. Аммо молекула геометриясини ZINDO/S (CNDO, INDO ва б.) усули билан оптимизатсия қилиш мумкин эмас. Бу ерда мақсадимиз фақат УБ-спектр ҳисобини кўрсатиш бўлганлиги учун биз “Model build” ёрдамида ацетофенон моделини тузиб олдик. Юқорида айтилган усуллар билан геометрияни оптимизация қилмадик. Бундай ҳолатларда муқобилланмаган геометрия назарий УБ-спектри муқобилланган геометрия УБ-спектридан $\lambda_{\text{max}} = 10$ нм-гача фарқ қилиши мумкин.

Навбатдаги амаллар қуйидаги расмда кўрсатилганидек танланади¹⁵:

¹⁵ Hyperchem program. Cambridge Soft Corporation. 2008



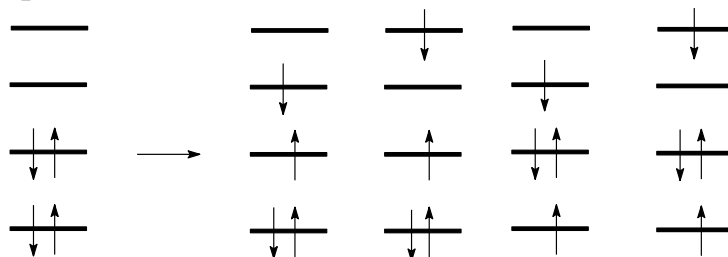
Кейин “Single Point CI” дарчасидан “Configuration Interaction” қисмига ўтилади. “Singly Excited”, яъни ҳар битта МОдан фақат битта электрон кўчиши танланади. Ундан кейин “Orbital Criteria” ёки “Energy Criteria” танланиши мумкин.



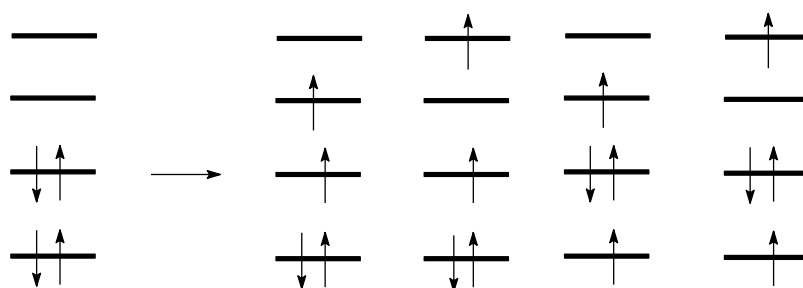
МОлар сонини танлаш ихтиёрий, учта банд ва бўш МО танлаш ҳам мумкин. “Energy Criteria” электрон ўтиш энергияси 10 электроноволтгача бўлган электрон кўчишларнинг ҳаммаси қаралади. “Compute” менюсида “Electronic Spectrum” ёзувининг фаол бўлиши УБ-спектр график кўринишда тайёр эканлигини билдиради. Ушбу графикда 83-484 нм ораликдаги электрон ўтишлар келтирилган. Бизни фақат 200-270 нм ораликдаги ацетофенон УБ спектри қизиқтиради. 264.83 нм-да оцилятор кучи $f=0.025$

бўлган синглет электрон ўтиш кузатилади. Яна шунингдек, 227.35 нм-да $f=0.447$ бўлган синглет электрон ўтиш кузатилади.

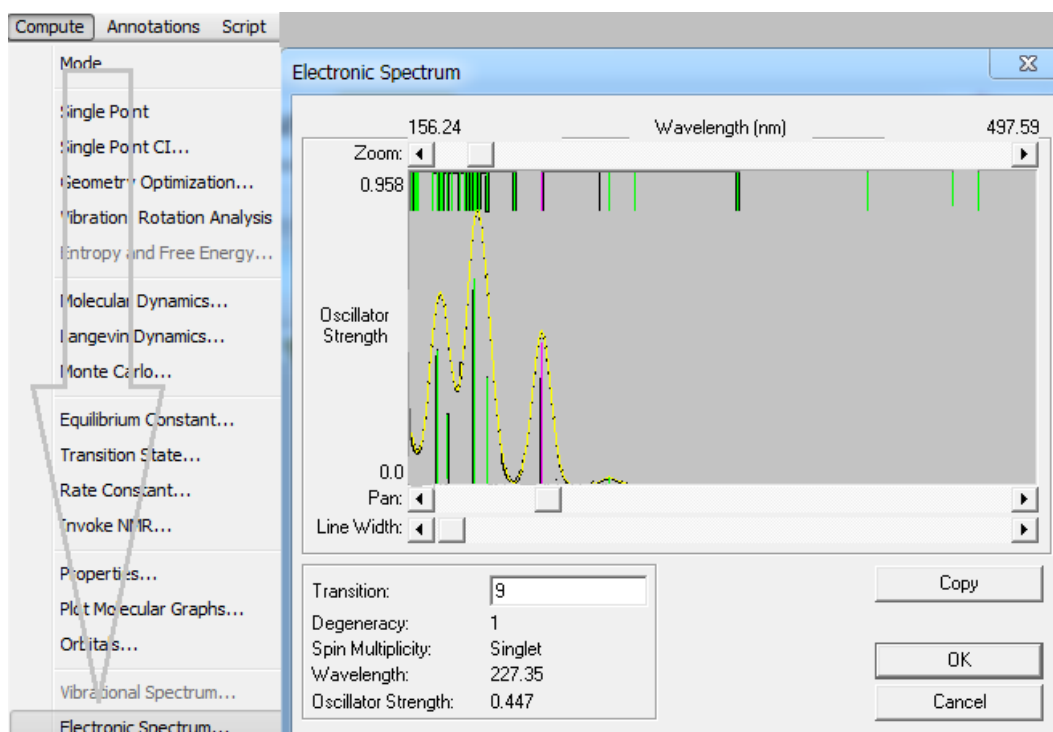
Синглет ҳолатда электрон ўтишида қатнашган электрон спин ҳолати сақланиб қолади. Триплет ҳолатда эса у ўзгаради. Асосий ҳолатдан қўзғалган синглет ва триплет ҳолатларнинг ҳосил бўлиши қуйидаги расмларда келтирилган.



2.3-расм. Асосий ҳолатдан қўзғалган синглет ҳолатларнинг ҳосил бўлиши.

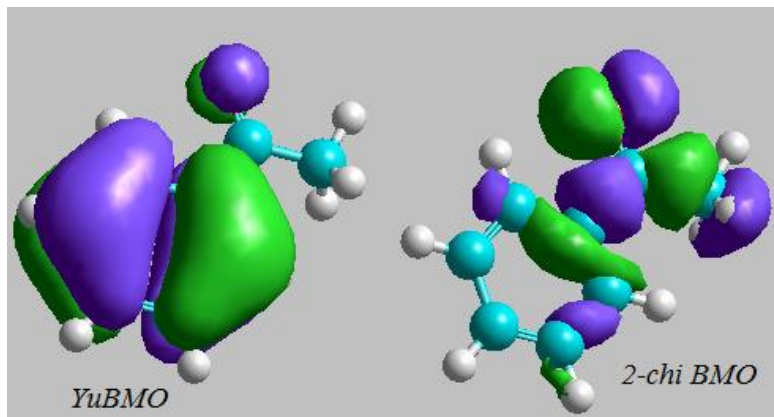


2.4-расм. Асосий ҳолатдан қўзғалган триплет ҳолатларнинг ҳосил бўлиши.



Таҷрибада синглет (рухсат этилган) ўтишлар натижасида юзага келган чўққиларнинг кузатилиши аниқланган. Айрим ҳолларда, тақиқланган (триплет ва б.қ.) ўтишлар туфайли содир бўладиган полосалар кичик интенсивликда кузатилиши мумкин.

Ацетофеноннинг ЮБМО ва иккинчи БМОдаги электрон тақсимоти қуйида келтирилган:



ЮБМО (1БМО), асосан, фенил гуруҳининг π -электронларидан ташкил топган. Шунинг учун ҳам у π -типдаги МО. Иккинчи МОда карбонил гуруҳининг, асосан, кислород атомининг боғланмаган электрон жуфтлари локаллашган, n -типдаги МО деб қараш мумкин. Демак, 264.83 нм-даги чўққи $C=O$ гуруҳи $n \rightarrow \pi^*$ электрон ўтиши туфайли юзага келган бўлиши мумкин. Сабаби $n \rightarrow \pi^*$ ўтиши туфайли юзага келган чўққиларнинг интенсивлиги жуда паст бўлади. Назарий УБ-спектрларни чуқурроқ таҳлил қилиш учун HyperChem протоколдан фойдаланамиз. Бунинг учун УБ-спектр ҳисобидан олдин “File” менюсидан ацетофенон. log файли “Start log” ёрдамида очилган ва ҳисоблаш охирида “Stop log” ёрдамида ёпилган бўлиши керак. Ушбу log файлнинг тегишли қисми қуйидагича:

| 7 (Transition) Excitation Energy | | 264.8 nm 37764.4 1/cm | | | |
|---|----|------------------------------|--------|-----------|---------|
| 1 -> | 8 | Spin S | 0.00 | | |
| | | State Dipole | 6.1690 | | |
| | | Oscillator Strength | 0.025 | | |
| | | State Dipole Components | 6.0011 | -1.4297 | -0.0000 |
| | | Transition Dipole Components | 0.4114 | -0.6650 | 0.0000 |
| Spin Up : Occ. MO --> Unocc. MO Coefficients | | | | | |
| | 23 | --> | 25 | 0.408050 | |
| | 22 | --> | 24 | 0.532722 | |
| Spin Down: Occ. MO --> Unocc. MO Coefficients | | | | | |
| | 23 | --> | 25 | -0.408050 | |
| | 22 | --> | 24 | -0.532722 | |

Назарий спектрнинг 264.8 нм (37764.4 cm^{-1})даги (7-ўтиш) чўққисининг ҳосил бўлишида 22 ва 23 банд МО-лар қатнашган. ЮБМО 23-МО саналади. 22-МО эса 2-БМО. $22 \rightarrow 24$ МОлар орасидаги электрон ўтиш коэффициентининг ($0.53^2 \rightarrow 0.28$) $23 \rightarrow 25$ МОлар орасидаги электрон ўтиш коэффициентига ($0.41^2 \rightarrow 0.17$) нисбатан юқорилиги, яъни ушбу соҳадаги электрон ўтишда 22 МО улушининг юқорилиги ушбу электрон ўтиш табиати $n \rightarrow \pi^*$ эканлигини тасдиқлайди¹⁶.

¹⁶ <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>
<http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html>

Назорат саволлари:

1. Қайси дастурларда эмпирик усуллардан фойдаланиб, жуда қисқа вақт оралиғида бирикмаларнинг ЯМР спектрларини ҳисоблаш мумкин?
2. Қайси спектроскопия бирикмаларнинг электронга мойиллигини, яъни қуйи бўш МО энергиялари ҳақида маълумотлар беради?
3. Қайси спектроскопия бирикмаларнинг ионланиш потенциалини (Купманс теоремасига кўра Э_{ЮБМО}) аниқлаб беради?
4. Гауссиан дастурида бирикманинг кимёвий силжишларини (экранланиш катталигини - magnetic shielding tensor) ўрганиш учун қандай калит сўз киритилади?
5. HyperChem дастурида қайси ярим эмпирик усули ёрдамида ЯМР спектрларини олиш имконияти мавжуд?
6. УБ-спектрларни назарий ўрганишда қайси ярим эмпирик усуллари кенг қўлланилади?

Фойдаланилган адабиётлар:

1. <http://webbook.nist.gov/chemistry/form-ser.html>
2. <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>
3. <http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html>
4. <http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>
5. <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001041/spectroscopy-videos?cmpid=CMF00001773>

IV. АМАЛИЙ МАШҒУЛОТ МАТЕРИАЛЛАРИ

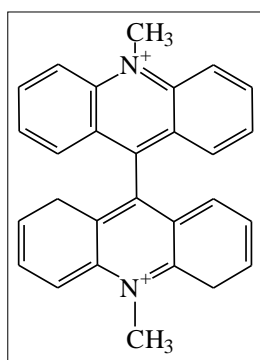
1-амалий машғулот

QSAR ва QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) соҳаларида ҳисоблаш.

Ишдан мақсад: Chem Office дастурида берилган модданинг структурасини тузиш, бу модда учун ишончли модел тузиш, унинг геометриясини оптималлаштириш, хос дескрипторларни махсус дастурда аниқлаш, модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузиш ва натижаларни интерпретация қилиш ва умумлаштириш.

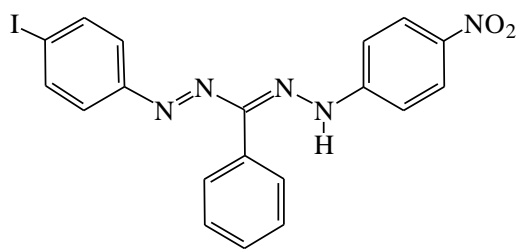
1. Қуйида келтирилган модда учун:

1. **ChemOffice** дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Хос дескрипторларни махсус дастурда аниқланг.
4. Ушбу модда учун ишончли модел тузинг.
5. Модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



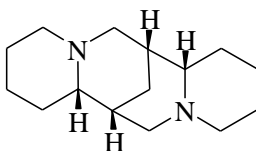
2. Қуйида келтирилган модда учун:

1. **ChemOffice** m дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Dragon дастуридан фойдаланиб хос дескрипторларини топинг.
4. QSAR усулидан фойдаланиб хос биологик фаолликларини аниқланг.
5. Ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



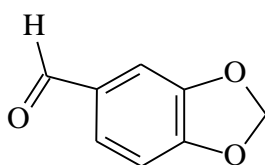
2. Қуйида келтирилган модда учун:

- 1 **ChemOffice** дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Хос дескрипторларни махсус дастурда аниқланг.
4. Ушбу модда учун ишончли модел тузинг.
5. Модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



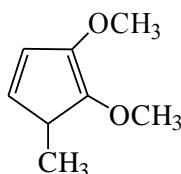
4. Қуйида келтирилган модда учун:

1. **ChemOffice** дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Dragon дастуридан фойдаланиб хос дескрипторларини топинг.
4. QSAR усулидан фойдаланиб хос биологик фаолликларини аниқланг.
5. Ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



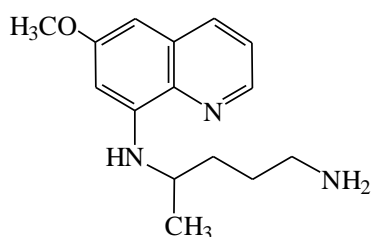
5. Қуйида келтирилган модда учун:

- 1 **ChemOffice** дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Хос дескрипторларни махсус дастурда аниқланг.
4. Ушбу модда учун ишончли модел тузинг.
5. Модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни и интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



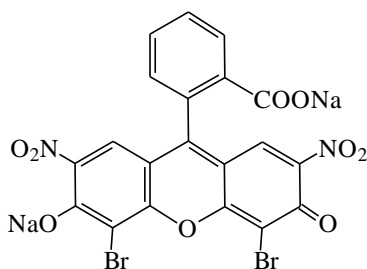
6.Қуйида келтирилган модда учун:

1. **ChemOffice** m дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Dragon дастуридан фойдаланиб хос дескрипторларини топинг.
4. QSAR усулидан фойдаланиб хос биологик фаолликларини аниқланг
5. Ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



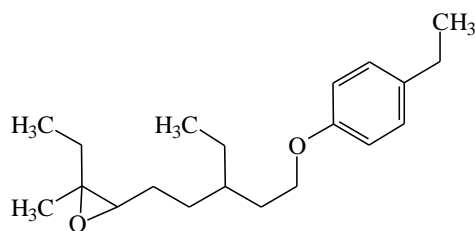
7.Қуйида келтирилган модда учун:

- 1 **ChemOffice** дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Хос дескрипторларни махсус дастурда аниқланг.
4. Ушбу модда учун ишончли модел тузинг.
5. Модданинг айнан қайси фаолликка эга эканлиги ҳақида ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



8.Қуйида келтирилган модда учун:

1. **ChemOffice** m дастурида структура тузиш.
2. Геометрияни оптималлаштириш.
3. Dragon дастуридан фойдаланиб хос дескрипторларини топинг.
4. QSAR усулидан фойдаланиб хос биологик фаолликларини аниқланг
5. Ҳисобот тузинг.
6. Натижаларни интерпретация қилинг ва умумлаштиринг.



Назорат саволлари:

1. Чизилган структура формуласи асосида мумкин бўлган фаолликларни аниқлаб берадиган усуллар қандай?
2. Биологик фаоллик ва тузилиш формуласи орасидаги нисбатни математик ифодаловчи модел?
3. Айрим бирикмаларнинг биологик фаолликлари уларнинг липид қўшқатламидан ўтишини ифодаловчи қандай катталиқ бор?
4. Айрим бирикмаларнинг биологик фаолликлари уларнинг липид қўшқатламидан ўтишини ифодаловчи катталиқни фанга қим киритган?
5. Назарий жиҳатдан янги дори-дармон бўлиши мумкин бўлган лидер бирикмаларни топишнинг назарий усулларининг умумлаштирилган номини нима?
6. Фаол марказлари аниқ бўлмаган ҳолларда фаол марказларни аниқлаб берувчи қандай махсус дастурлар бор?
7. Неча хил Докинг усуллари бор?
8. Молекулаларининг макромолекула (оқсил, рецептор) билан боғланиш энергияси қийматини қайси усулда аниқлаш мумкин?
9. *In Silico* усуллари мунсуб қандай дастурлар бор?
10. Бирикмаларнинг дескрипторларини аниқлаб берувчи қандай дастурлар мавжуд?

Тавсия қилинадиган адабиётлар:

1. S.Ekins, J.Mestres, B.Testa. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling// British Journal of Pharmacol. 2007; 152(1): 9–20.
2. S.M. Paul, D.S. Mytelka, C.T. Dunwiddie, C.C. Persinger, B.H. Munos, S.R. Lindborg, A.L. Schacht. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge// NATURE REVIEWS.Drug Discovery. 2010. Vol.9. PP.203-214.
3. Dr. Narasimhan B. QSAR BY HANSCH ANALYSIS. National Conference on Recent Approaches in Drug Design, India . J. Pharm. BioSci. 2(4)(2014) 2-6.
4. Molecular Descriptors Guide Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity Estimation Software Tool. Version1.0.2.

2-амалий машғулот

ChemOffice ва ACDLabs, HyperChem дастурлари ёрдамида органик бирикмаларнинг ЯМР (^1H , ^{13}C), ИҚ- ва УБ спектрларини интерпретация қилиш

Ишдан мақсад: ChemDraw, ChemWindow ва IsisDraw, HyperChem дастурларида бирикмаларнинг икки ўлчамли геометриясини чизиш, чизилган структура формуласи асосида модданинг мумкин бўлган фаолликларини аниқлаб берадиган усуллар, биологик фаоллик ва тузилиш формуласи орасидаги нисбатни математик ифодаловчи модел билан танишиш, фаол марказлари аниқ бўлмаган ҳолларда фаол марказларни аниқлаб берувчи махсус дастурларни кўрсатиш, молекуляр докинг методи берадиган имкониятлари билан танишиш.

1. ChemDraw, ChemWindow ва IsisDraw дастурларида бирикмаларнинг икки ўлчамли геометриясини чизинг.
2. ChemOffice дастури ёрдамида икки ўлчамли бирикма геометриясини уч ўлчамли ҳолатга ўтказинг.
3. ChemOffice дастури ёрдамида бирикманинг ҳосил бўлиш иссиқлигини ҳисобланг.
4. ChemOffice ва ACDLabs дастурлари ёрдамида салициламиннинг ЯМР (^1H , ^{13}C) спектрларини интерпретация қилинг.
5. HyperChem программасида салициламиннинг ИҚ ва УБ-спектрларни олиб, интерпретация қилинг.
6. Бирикмаларнинг тузилиш формулалари асосида назарий спектрларни олинг ва уларнинг тажрибада олинган спектрлар билан миқдорий боғлиқлигини белгиловчи математик моделлар тузинг.
7. Маълумки, ^1H ва ^{13}C ЯМР сигналлари мос равишда 0-10 ҳамда 0-250 миллион улуши (м.у.) оралиғида кузатилиши кўпгина омилларга боғлиқ, ушбу омилларни санаб ўтинг.
8. ChemOffice дастури ёрдамида Метил 2-бромо-2-метил-3-оксобутаноатнинг ПМР спектрини чизинг ва унинг тажрибада олинган ПМР спектри билан солиштириб таҳлил қилинг. Хулосаларни санаб ўтинг.
9. 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарин ^{13}C сигналларини ва ВЗЛҮР1/6-31G усулида ҳисобланган атом зарядларини ҳисобланг.
10. HyperChem программасида госсипол моддасини оптималлаштиринг.

Назорат саволлари:

1. Қайси дастурларда эмпирик усуллардан фойдаланиб, жуда қисқа вақт оралиғида бирикмаларнинг ЯМР спектрларини ҳисоблаш мумкин?
2. Қайси спектроскопия бирикмаларнинг электронга мойиллигини, яъни қуйи бўш МО энергиялари ҳақида маълумотлар беради?
3. Қайси спектроскопия бирикмаларнинг ионланиш потенциалини (Купманс теоремасига кўра Э_{ЮБМО}) аниқлаб беради?

4. Гауссиан дастурида бирикманинг кимёвий силжишларини (экраниланиш катталигини - magnetic shielding tensor) ўрганиш учун қандай калит сўз киритилади?

5. HyperChem дастурида қайси ярим эмпирик усули ёрдамида ЯМР спектрларини олиш имконияти мавжуд?

6. Функционал зичлик назарияси усулини кўрсатинг.

7. УБ-спектрларни назарий ўрганишда қайси ярим эмпирик усуллари кенг қўлланилади?

8. Қайси усул карбонил гуруҳи тутмаган бирикмаларнинг УБ спектрини ўрганишда кенг қўлланилмоқда?

9. Карбонил гуруҳи тутган бирикмаларнинг УБ-спектрларини ҳисоблашда қайси усуллардан кенг қўлланилмоқда?

10. УБ-спектрларнинг узок тўлқинли соҳасида реакция қобилияти юқори бўлган қайси электрон ўтишлар туфайли юзага келган чўққилар (полоса, соҳа) кузатилади?

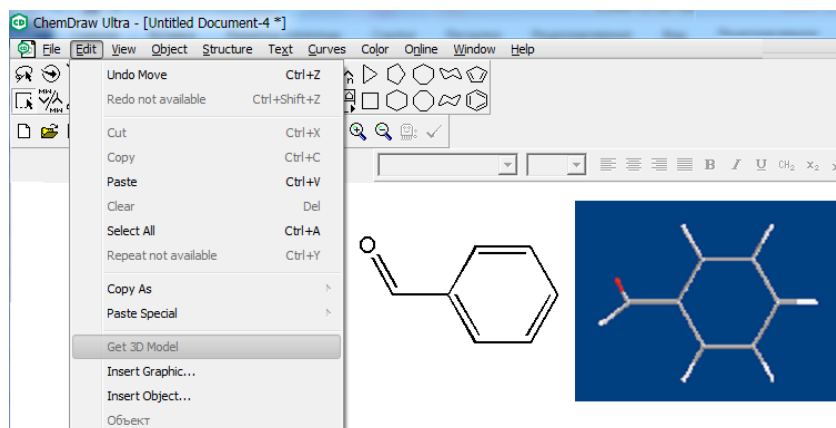
Тавсия қилинадиган адабиётлар:

1. <http://webbook.nist.gov/chemistry/form-ser.html>
2. <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>
3. <http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html>
4. <http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>
5. <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001041/spectroscopy-videos?cmpid=CMP00001773>

V.КЕЙСЛАР БАНКИ

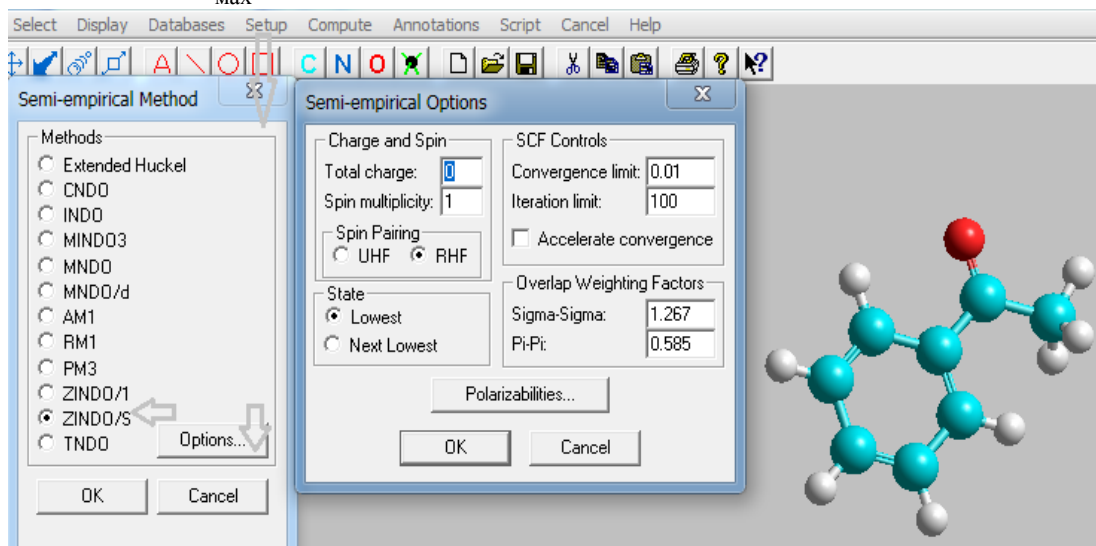
Мини-кейс - 1

Бирикмаларнинг тузилиш формулалари асосида назарий спектрларни олинг ва уларнинг тажрибада олинган спектрлар билан миқдорий боғлиқлигини белгиловчи математик моделлар тузинг.



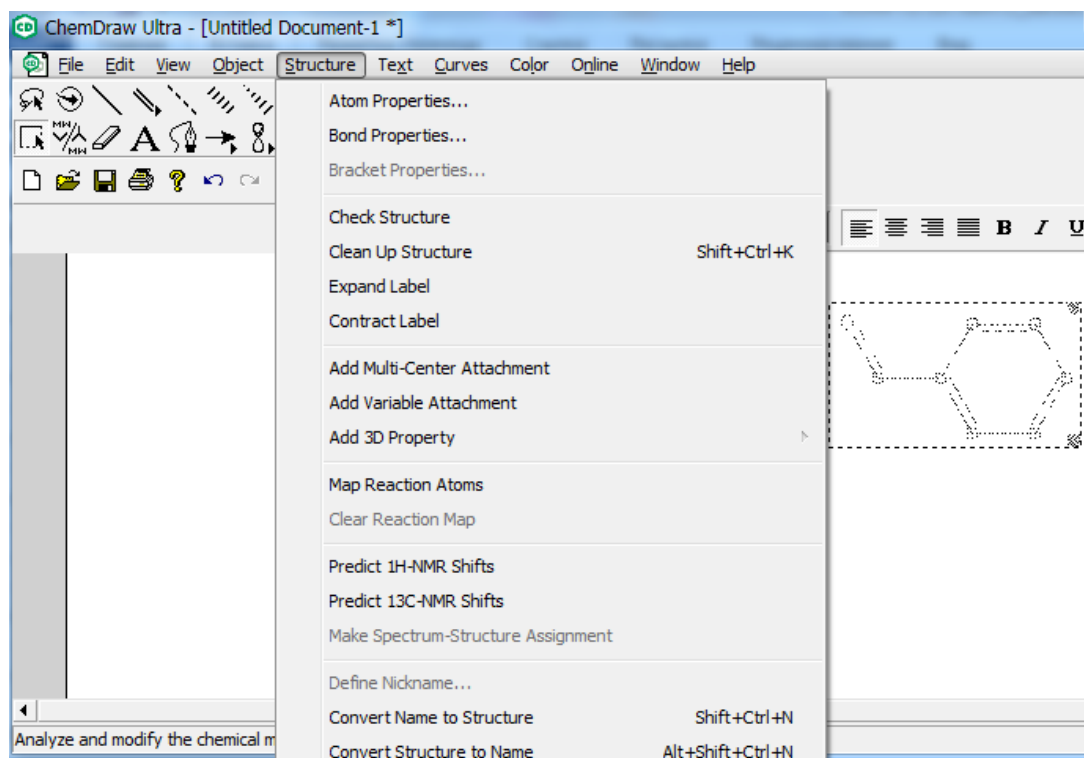
Мини-кейс - 2

Нурchem мажмуадан фойдаланиб, ацетофеноннинг назарий УБ-спектрини ўрганамиз. “Draw” чизиш ускунасини босиб, сичқонча ёрдамида ацетофенон молекуласи ҳосил қилинади. Тажрибага яқин маълумотлар олиш учун молекулани AM1, PM3 ёки RM1 усулларидан биттасининг ёрдамида муқобиллаш мумкин. Аммо молекула геометриясини ZINDO/S (CNDO, INDO ва б.) усули билан оптимизация қилиш мумкин эмас. Бу ерда мақсадимиз фақат УБ-спектр ҳисобини кўрсатиш бўлганлиги учун, биз “Model build” ёрдамида ацетофенон моделини тузамиз. Юқорида айтилган усуллар билан геометрияни оптимизация қилмадик. Бундай ҳолатларда муқобилланмаган геометрия назарий УБ-спектри муқобилланган геометрия УБ-спектридан λ_{max} = 10 нм-гача фарқ қилиши мумкин.



Мини-кейс - 3

ChemDraw бирикмаларнинг икки ўлчамли тузилиш формулаларини чизиш мумкин. Берилган модданинг чизилган структурани номланг (Structure→Convert Structure to Name) ва ном асосида структура чизинг (Convert Name to Structure).



VI. МУСТАҚИЛ ТАЪЛИМ МАВЗУЛАРИ

Мустақил ишни ташкил этишнинг шакли ва мазмуни

Тингловчи мустақил ишни муайян модулни хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги шакллардан фойдаланиб тайёрлаши тавсия этилади:

- меъёрий хужжатлардан, ўқув ва илмий адабиётлардан фойдаланиш асосида модул мавзуларини ўрганиш;
- тарқатма материаллар бўйича маърузалар қисмини ўзлаштириш;
- автоматлаштирилган ўргатувчи ва назорат қилувчи дастурлар билан ишлаш;
- махсус адабиётлар бўйича модул бўлимлари ёки мавзулари устида ишлаш;
- тингловчининг касбий фаолияти билан боғлиқ бўлган модул бўлимлари ва мавзуларни чуқур ўрганиш.

Мустақил таълим мавзулари

1. Янги доривор препаратларни рационал компьютерли конструкциялаш усуллари.
2. QSAR/QSPR. Дескрипторлар ҳақида тушунча. Ишончли математик моделлар тузиш. Ҳисоботлар ёзиш.
3. Моддалар тузилиш формулалари ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликни ўрганиш. PASS программаси.
4. Кимёвий бирикмаларнинг биологик фаолликларини назарий баҳолаш усуллари.
5. Фаоллик моделлари. Скрининг усуллари.
6. Математик моделларни махсус программа BuildQsar ёрдамида тузиш.
7. ЯМР-спектрларини интерпретация қилиш.
8. ИҚ-спектрларини интерпретация қилиш.
9. УБ-спектрларини интерпретация қилиш.
10. Фотоэлектрон спектроскопия (Photoelektron spectroscopy-PES) усули.
11. Оксидланиш ва қайтарилиш потенциалини аниқловчи полярография усули.
12. Электрон трансмиссион спектроскопия (ETS) усули.

- 13.** Молекуляр докинг.
- 14.** Макромолекулалар ва лигандларнинг электрон базалари. Базалар билан ишлаш ва натижаларни интерперитация қилиш.
- 15.** Докинг соҳасида ишлатиладиган мажмуалар. Мажмуалар билан ишлаш. Ҳисоботлар тузиш.
- 16.** Ишончли математик моделлар тузиш.
- 17.** Доривор препаратларни рационал қидиришнинг ва яратишнинг асосий фазалари.
- 18.** Лидер-бирикма ва уни қидириш стратегиялари.
- 19.** “Тузилиш-фаоллик” моделлари ёрдамида оптимал тузилишлари танлаш
- 20.** Молекуляр моделлаш масалаларини ечиш усуллари.

VII. ГЛОССАРИЙ

| Термин | Ўзбек тилидаги шарҳи | Инглиз тилидаги шарҳи |
|---------------|---|---|
| Action | иловада Intent орқали жўнатилувчи хабар | A description of something that an Intent sender wants done. An action is a string value assigned to an Intent. |
| Intent | иловада ойналар/activity бўйлаб жўнатилувчи хабар объекти | An message object that you can use to launch or communicate with other applications/activities asynchronously. |
| Intent Filter | манифест файлида эълон қилинадиган интент объектини филтрловчи объект | A filter object that an application declares in its manifest file, to tell the system what types of Intents each of its components is willing to accept and with what criteria. |
| Activity | илованинг биронта ойнаси (интерфейс) бошқарувчи Java файл | A single screen in an application, with supporting Java code, derived from the Activity class. |
| МО | молекуляр орбитал | molecular orbital |
| ЮБМО | юқори банд молекуляр орбиталлар | over occupied molecular orbital |
| УБ | ультрабинафша спектри | UV spectroscopy |
| ИҚ | инфрақизил спектри | IR spectroscopy |
| Draw | чизиш | Drawing, painting |
| 3D Model | бирикмаларнинг 3D структурасини ҳосил қилиш | getting 3d structural connections |
| ЯМР | ядро магнит резонанс спектроскопия | nuclear magnetic resonance spectroscopy |
| ПМР | протон магнит резонанс | proton magnetic resonance |
| ETS | электрон трансмиссион спектроскопия | electronic transmission spectroscopy |

| | | |
|-----------------|---|---|
| PES | фотоелектрон спектроскопия | Photoelektron spectroscopy |
| RTT | рентген тузилиш таҳлили | x ray diffraction analysis |
| TNDO | ярим эмпирик усули | semi-empirical method |
| Hyperchem | тебранишларни визуал кўрсатиб бера оладиган, энг қулай дастурлар мажмуаси | The program shows the visual vibrations |
| DFT) -) | функционал зичлик назарияси | (Density Functional Theory |
| Ab initio | ноэмпирик усуллар | ab initio methods |
| Weiting factors | кўпайтирилувчи коэффициентлар | multiplying factor |
| Application | ишлаб чиқилган илова | From a component perspective, an Android application consists of one or more activities, services, listeners, and intent receivers. |
| Canvas | иловада чизилган ёки юклаб олинган тасвир | A drawing surface that handles compositing of the actual bits against a Bitmap or Surface object |

VIII. АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

Махсус адабиётлар:

- 1.S.Ekins, J.Mestres, B.Testa. *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling// British Journal of Pharmacol. 2007; 152(1): 9–20.
- 2.S.M.Paul, D.S.Mytelka, C.T.Dunwiddie, C.C.Persinger, B.H.Munos, S.R.Lindborg, A.L. Schacht. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge// NATURE REVIEWS.Drug Discovery. 2010. Vol.9. PP.203-214.
3. Dr. Narasimhan B. QSAR BY HANSCH ANALYSIS. National Conference on Recent Approaches in Drug Design, India . J. Pharm. BioSci. 2(4)(2014) 2-6.
4. Molecular Descriptors Guide Description of the Molecular Descriptors Appearing in the Toxicity Estimation Software Tool. Version1.0.2.
5. S.F. Sousa, A.J.M. Ribeiro, J.T.S. Coimbra, R.P.P. Neves, S.A. Martins, N.S.H.N. Moorthy, P.A. Fernandes and M.J. Ramos. Protein-Ligand Docking in the New Millennium – A Retrospective of 10. Years in the Field. Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 2296-2314
6. Chun Wei Yap. PaDEL-Descriptor: An Open Source Software to Calculate Molecular Descriptors and Fingerprints
7. Received 17 May 2010; Revised 22 August 2010; Accepted 12 October 2010 DOI 10.1002/jcc.21707.
8. Virtual Screening in Drug Discovery-A. Computational Perspective. Article in Current Protein and Peptide Science September 2007
9. Solomon Nwaka and Robert G. Ridley. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public–private partnerships. NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY. VOLUME 2 | NOVEMBER 2003 P. 919- 928
- 10.M.K. Abdel-Hamid, A. McCluskey. *In Silico* Docking, Molecular Dynamics and Binding Energy Insights into the Bolinaquinone-Clathrin Terminal Domain Binding Site//*Molecules* **2014**, 19(5), 6609-6622
- 11.B.Mukesh, K.Rakesh. Molecular Docking: A Review. IJRAP. 2011. 2(6). 1746-1751.

IV.Интернет ресурслар:

1. <http://webbook.nist.gov/chemistry/form-ser.html>
2. <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/index.html>
3. <http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html>
4. <http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>
5. <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001041/spectroscopy-videos?cmpid=CMP00001773>