

# Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности.

## Топологические индексы

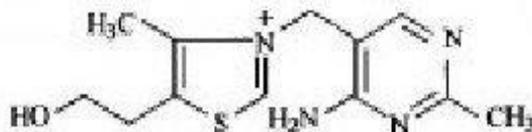
ПОДГОТОВИЛА СТУДЕНТКА 5 КУРСА МАМЕДОВА МАЛИКА

# Введение



- Установление соответствия между строением и биологическими свойствами соединений положили начало поиску активных групп или ядер, ответственных за активность или токсичность. Объяснения корреляции структуры ксенобиотика получило свое объяснение к концу прошлого века.

Например, было обнаружено, что при замене метильного радикала водородом в пиримидиновом или тiazольном цикле тиамин



Тиамин

снижается его активность, а при введении дополнительной метильной группы в тiazольный цикл (между атомами азота и серы) тиамин полностью теряет свою активность.

# Практичность



- При создании нового лекарства сначала синтезируют ряд его аналогов.
- В качестве кандидата выбирают вариант с наиболее оптимальными физико-химическими свойствами, характеристиками распределения, био-трансформации и минимальной токсичностью.
- Для этого используют метод ККСА – метод количественных корреляций структура-активность.

# Дескрипторы



- Выявление количественной корреляции свойств химических соединений с их молекулярными структурами возможно после математического описания и цифрового представления структуры молекулы.
- В настоящее время предложено более различных видов структурного описания (дескрипторов)



***Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности.***

# ТОКСИЧНОСТЬ КСЕНОБИОТИКА

**Физико-химические свойства ксенобиотика**

**Физико-химические свойства биологической среды**

**Устойчивость вещества – энергия Гиббса**

**Проницаемость клеточных мембран**

**Кислотно-основные свойства**

**Окислительно-восстановительный потенциал**

**Способность к электрической диссоциации (ионизации)**

**Растворимость**

**Липофильность**

**Диффузионная способность**

**Поверхностная активность**

**Адсорбционные свойства**

**Способность к комплексообразованию**

# а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы рН-растворимость

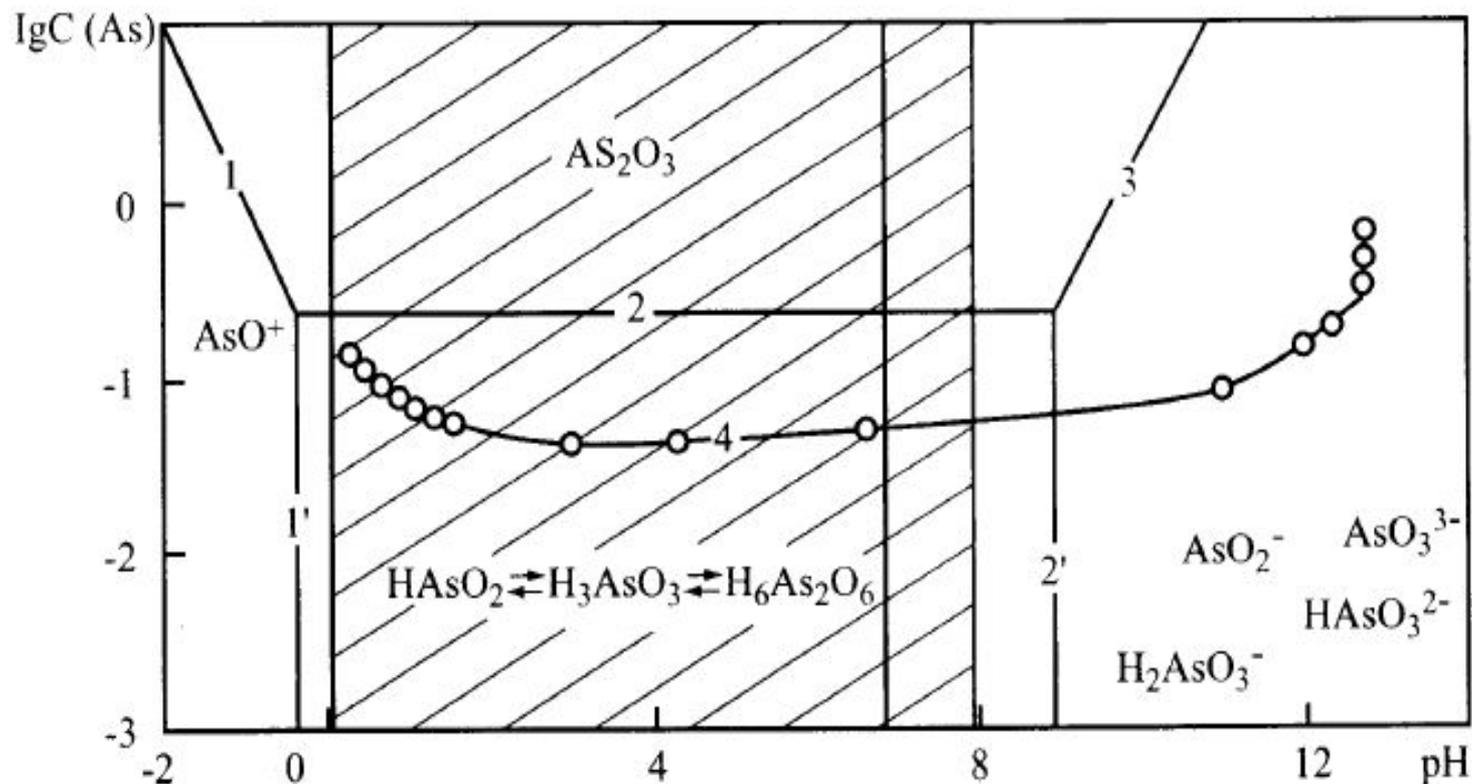


Рис. 9. Диаграмма рН — растворимость оксида мышьяка (III).

1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;

1', 2' — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

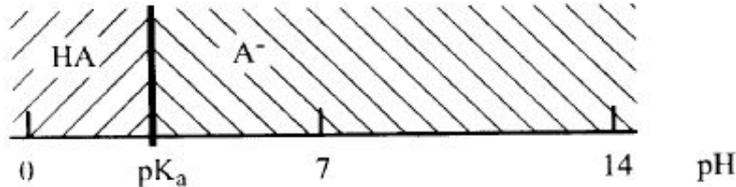
## в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$

для

**кислот:**



$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{ионизированная форма}]}{[\text{неионизированная форма}]}$$



$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH - pK_a}$$

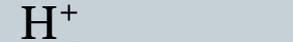
при  $pH = pK_a$   $\frac{[A^-]}{[HA]} = 1$

$$\alpha = \frac{1}{10^{pK_a - pH} + 1}$$

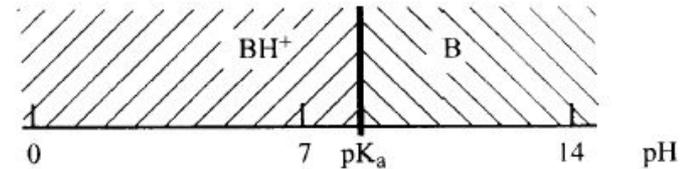
моча (рН 4,8-7,4), плазма крови (рН 7,35-7,45) желудочный сок (рН 1,5-1,8)

для

**оснований:**



$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{неионизированная форма}]}{[\text{ионизированная форма}]}$$



$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

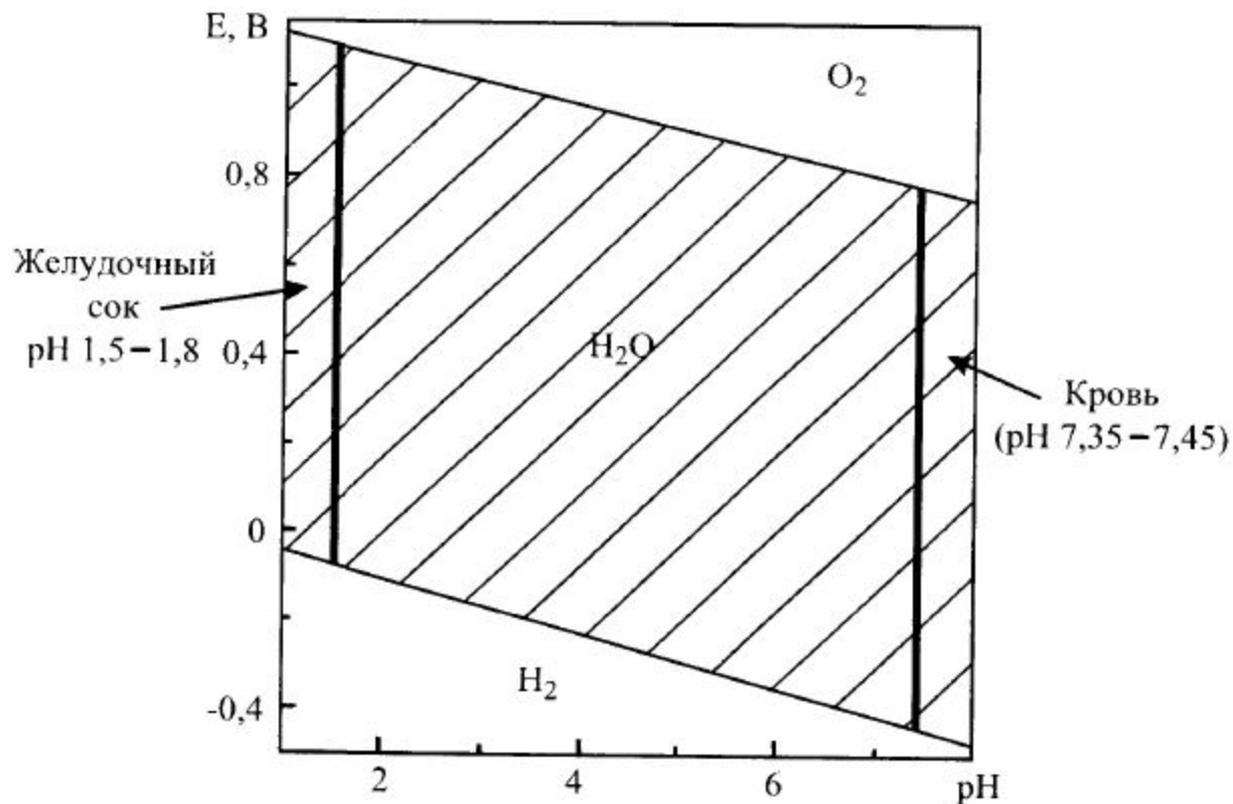
$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{pH - pK_a}$$

при  $pH = pK_a$   $\frac{[BH^+]}{[B]} = 1$

$$\alpha = \frac{1}{10^{pH - pK_a} + 1}$$

$$pK_a = 14 - pK_b$$

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала  $E^{\circ}$  и pH среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы pH-потенциал для биосред и токсикантов.



# Топологические индексы

- Для количественного определения наибольшую популярность имеют топологические индексы.
- Первый такой индекс был предложен Х. Винером в 1947 г.
- Молекулярную структуру также можно показать с помощью графа. Ребра графа – ковалентные химические связи.

В качестве примера рассмотрим схему расчета топологических индексов для молекулы метилциклопентана  $C_6H_{12}$ . На рис. 15 показаны структурная формула молекулы и соответствующий ей топологический граф. Числа 1, 2, ..., 6 — это присваиваемые номера атомов в графе.



**Рис. 15.** Молекулярная структура и соответствующий топологический граф метилциклопентана.



## Топологические матрицы смежности

- Исходя из графа, строят топологические матрицы смежности, расстояния и обхода.
- Они содержат  $N$  количество строк и  $N$  столбцов.

**Таблица 5. ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ МАТРИЦЫ СМЕЖНОСТИ, РАССТОЯНИЯ И ОБХОДА МОЛЕКУЛЫ МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАНА**

	Матрица смежности (A)						Матрица расстояния (D)						Матрица обхода (Δ)					
i\j	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1	0	1	0	0	1	1	0	1	2	2	1	1	0	4	3	3	4	1
2	1	0	1	0	0	0	1	0	1	2	2	2	4	0	4	3	3	5
3	0	1	0	1	0	0	2	1	0	1	2	3	3	4	0	4	3	4
4	0	0	1	0	1	0	2	2	1	0	1	3	3	3	4	0	4	4
5	1	0	0	1	0	0	1	2	2	1	0	2	4	3	3	4	0	5
6	1	0	0	0	0	0	1	2	3	3	2	0	1	5	4	4	5	0



# Матрицы

## Матрица смежности

- связь между  
вершинами.

## Матрицы расстояния

- равны  
кратчайшему  
расстоянию между  
вершинами.

## Матрица обхода -

самое длинное  
расстояние между  
парами атомов.

Название топологической матрицы	Определение элементов матрицы
Матрица смежности (Adjacency Matrix) $A$ (наличие или отсутствие связи)	$[A]_{ij} = 1$ , если $i \neq j$ и имеется связь $[A]_{ij} = 0$ , если $i = j$ или отсутствует связь.
Матрица расстояния (Distance matrix) $D$ (наискратчайшая траектория)	$[D]_{ij} = \min(l(p_{ij}))$ , если $i \neq j$ , где $\min(l(p_{ij}))$ является суммой длин ребер наискратчайшей траектории между атомами $i$ и $j$ $p_{ij} = \sum(36/b_r Z_i Z_j)$ , где $Z_i$ и $Z_j$ — число всех электронов в атомах $i$ и $j$ соответственно; $b_r$ — кратность связи между атомами $i$ и $j$ $[D]_{ii} = 1 - 6/Z_i$ (для атома углерода $[D]_{ii} = 0$ )
Матрица обхода (Detour matrix) $\Delta$ (самая длинная траектория)	$[\Delta]_{ij} = \max(l(p_{ij}))$ , если $i \neq j$ , где $\max(l(p_{ij}))$ является суммой длин ребер самой длинной траектории между атомами $i$ и $j$ $p_{ij} = \sum(36/b_r Z_i Z_j)$ , где $Z_i$ и $Z_j$ — число всех электронов в атомах $i$ и $j$ соответственно; $b_r$ — кратность связи между атомами $i$ и $j$ $[\Delta]_{ii} = 1 - 6/Z_i$ (для атома углерода $[\Delta]_{ii} = 0$ )

# Индексы Винера, Балабана и индекс обхода



Таблица 6. ФОРМУЛЫ РАСЧЕТА ТОПОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ВИНЕРА, БАЛАБАНА И ИНДЕКСА ОБХОДА	
Название индекса	Определение
Индекс Винера (Wiener index) $W$	$W = \sum D_{ii} + 1/2 \sum D_{ij}, i > j$ , где $D_{ij}$ является элементом в матрице расстояний
Индекс Балабана (Balaban index) $J$	$J = \frac{q}{(\mu+1)} \sum [(S_i S_j)^{-1/2}]$ , где $S_i$ и $S_j$ означают суммы расстояний вершин $i$ и $j$ в матрице расстояний; $q$ — число связей; $\mu$ — число циклов
Индекс обхода (Detour index) $\omega$	$\omega = 1/2 \sum \sum (\Delta)_{ij}$ , где $\Delta_{ij}$ является элементом в матрице обхода

Используя соответствующую топологическую матрицу, рассчитывают выбранный топологический индекс. Для расчета индексов Винера и Балабана используется топологическая матрица расстояний, для расчета индекса обхода — топологическая матрица обхода.

Например, величина индекса Винера для метилциклопентана равна:  $W = 6 + 0 + 0,5 \cdot [(1+2+2+1+1)+(1+2+2+2)+(1+2+3)+(1+3)+2] = 13$ .

Индекс Балабана для метилциклопентана равен 2,184. Индекс обхода для метилциклопентана равен 54.

..

# Пример использование индекса Винера



Примером использования индекса Винера в конкретных исследованиях может служить обнаруженная корреляция индекса Винера с максимальной суточной дозой 15 различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с моно-, би- и трициклическими структурными формулами:

- моноциклическая структура — ацетилсалициловая кислота (I); ибупрофен (II).

- бициклическая структура — напроксен (III); мефенамовая кислота (V); набуметон (VI); кетопрофен (VIII); диклофенак (XIII); флорбипрофен (XIV); пирпрофен (XV).

- трициклическая структура — фенилбутазон (IV); кеторолак (VII); индометацин (IX); сулиндак (X); пироксикам (XI); мелоксикам (XII).

# Список литературы



- **Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроешкин А.В. и др. Токсикологическая химия. Учебник для ВУЗов / под ред. Плетеневой Т.В. - Москва: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2005. - 512 с.**

