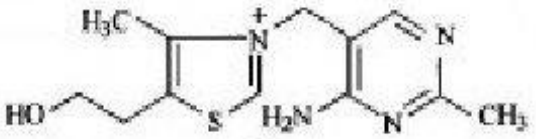
Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы

ПОДГОТОВИЛА СТУДЕНТКА 5 КУРСА МАМЕДОВА МАЛИКА

Введение

- Установление соответствия между строением и биологическими свойства 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 тиазольном цикле тиамина



Тиамин

снижается его активность, а при введении дополнительной метильной группы в тиазольный 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.

Дексрипторы

- 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

- Устойчивость вещества – энергия Гиббса
- Проницаемость клеточных мембран
- Кислотно-основные свойства
- Окислительно-восстановительный потенциал
- Способность к электрической диссоциации (ионизации)

Физико-химические свойства биологической среды

- Растворимость
- Липофильность
- Диффузионная способность
- Поверхностная активность
- Адсорбционные свойства
- Способность к комплексообразованию

а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы pH-растворимость

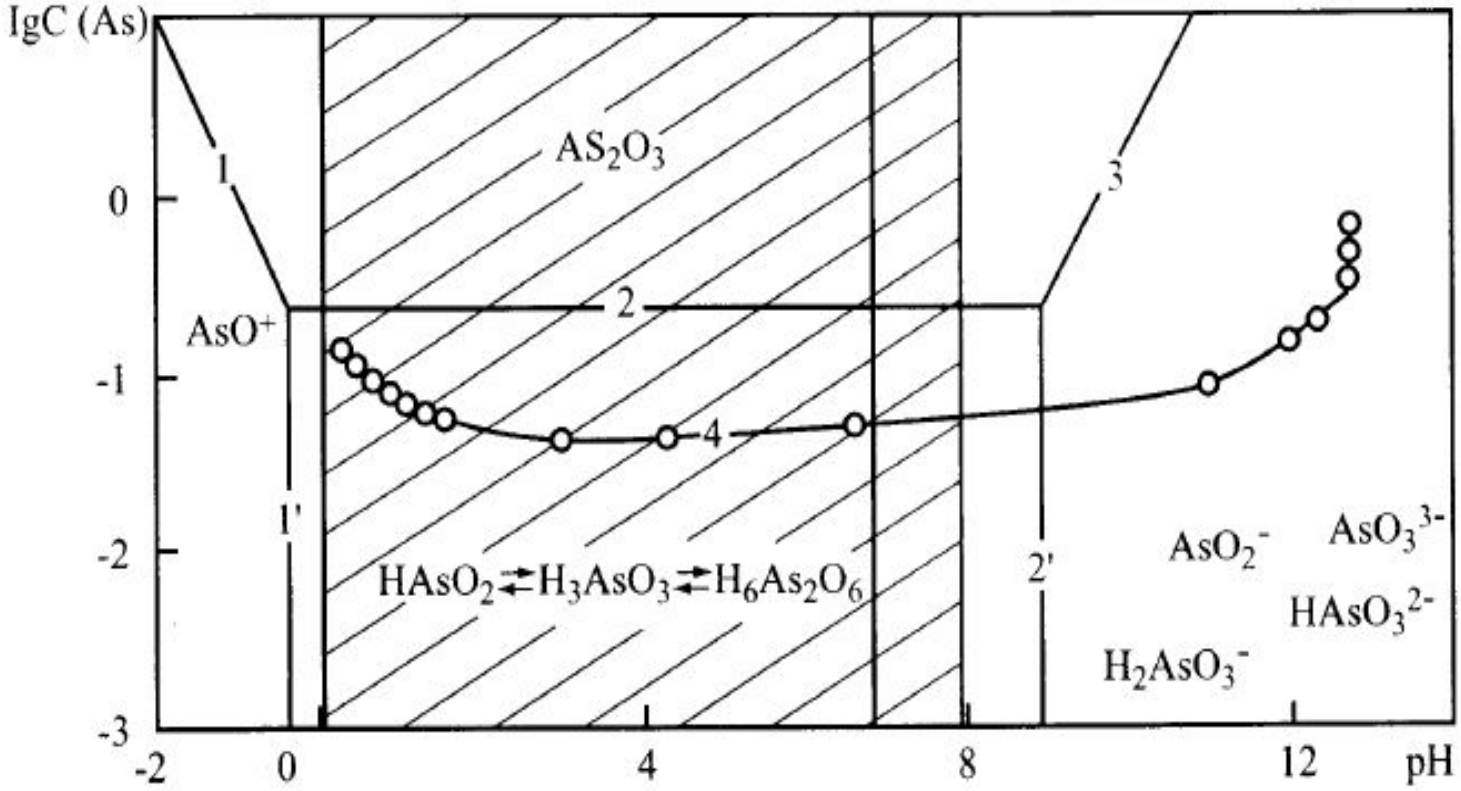


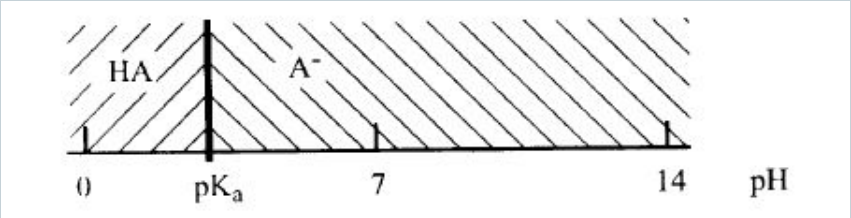
Рис. 9. Диаграмма pH — растворимость оксида мышьяка (III).
1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;
1′, 2′ — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

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

для кислот:

$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$.

$$pH = pK_a + \log\frac{[ионизированнаяформа]}{[неионизированнаяфориа]}$$



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

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

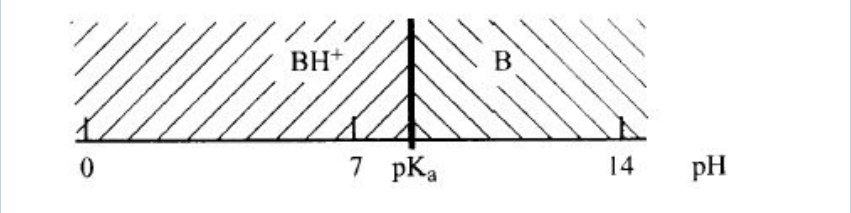
при pH= pK_a $[A^-] = [HA]$.

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

для оснований:

$BH^+ \leftrightarrow B + H^+$

$$pH = pK_a + \log\frac{[неионизированнаяформа]}{[ионизированнаяфориа]}$$



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

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

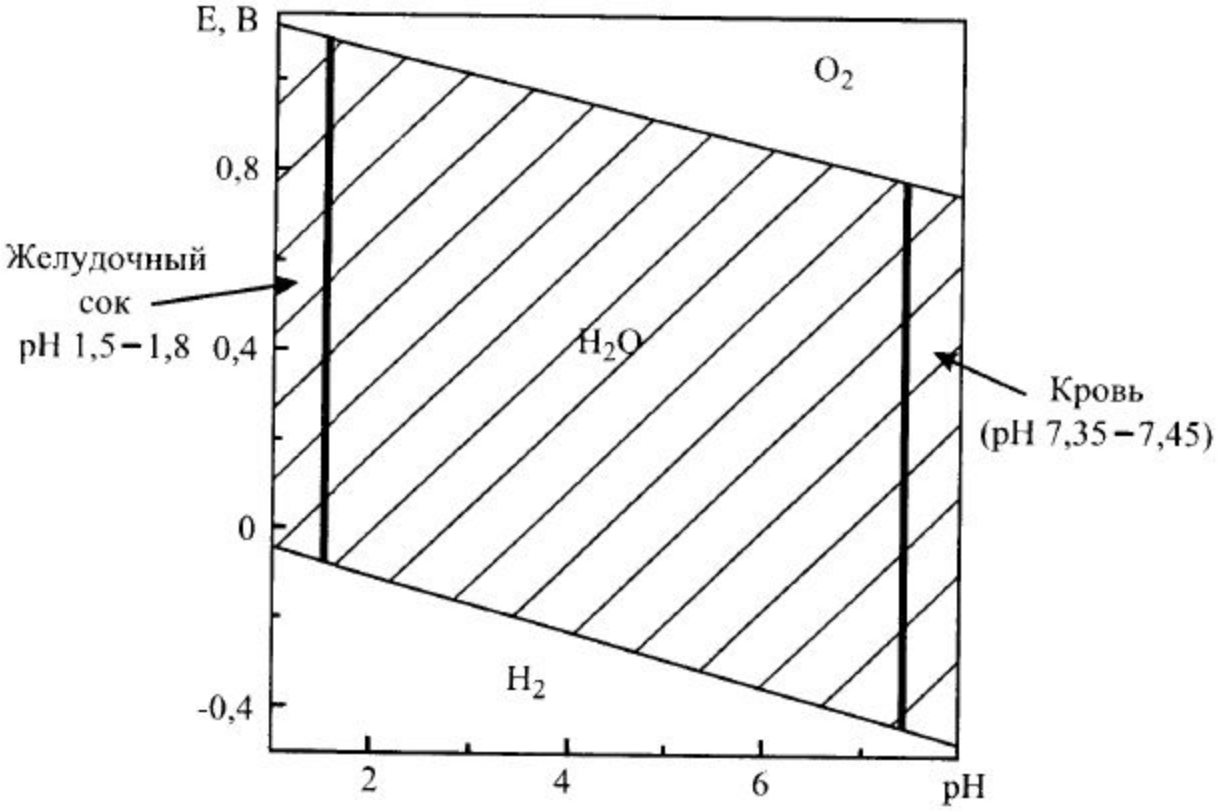
pH= pK_a $[BH^+] = [B]$.

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

$pK_a = 14 - pK_b$

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

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^o 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 структуры 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.

Таблица 4. МАТРИЦЫ ГРАФА И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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 (наикратчайшая траектория)	$[D]_{ij} = \min(l(p_{ij}))$, если $i \neq j$, где $\min(l(p_{ij}))$ является суммой длин ребер наикратчайшей траектории между атомами i и j $p_{ij} = \Sigma(36/b_r Z_i Z_j)$, 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) Δ (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 $p_{ij} = \Sigma(36/b_r Z_i Z_j)$, 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	$W = \Sigma D_{ii} + 1/2\, \Sigma D_{ij}$, i $i > j$, где D_{ij} является элементом в матрице расстояний
Индекс Балабана (Balaban index) J	$J = \frac{q}{(\mu+1)} \Sigma[(S_i S_j)^{-1/2}]$, где S_i и S_j означают суммы расстояний вершин i и j в матрице расстояний; q — число связей; μ — число циклов
Индекс обхода (Detour index) ω	$\omega = 1/2\, \Sigma\Sigma(\Delta)_{ij}$, где Δ_{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:

$W = 6 \cdot 0 + 0{,}5 \cdot [(1+2+2+1+1)+(1+2+2+2)+(1+2+3)+(1+3)+2] = 13.$

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); флюрбипрофен (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.