



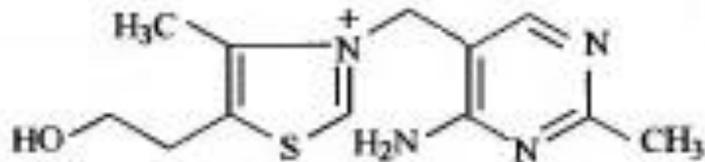
СРСР

Корреляция структуры
ксенобиотика и его токсичности.
Топологические индексы

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 тиазольном цикле тиамин



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, биотрансформации 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)

Топологические индексы

- Для количественного определения наибольшую популярность имеют топологические индексы.
- Первый такой индекс был предложен Х.Винером в 1947г.
- 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

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 $p_{ij} = \sum(36/b_r Z_i Z_j)$, 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) 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 $p_{ij} = \sum(36/b_r Z_i Z_j)$, 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; μ — число циклов
Индекс обхода (Detour index) ω	$\omega = 1/2 \sum \sum (\Delta)_{ij},$ 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); флорбипрофен (XIV); пирпрофен (XV).

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