

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра органической химии

З.П. Белоусова, П.П. Пурыгин

ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Издательство «Самарский университет»

2004

УДК 615.9
ББК 52.84
Б 435

Белоусова З.П., Пурыгин П.П. Токсичность химических соединений: Учебное пособие. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2004. –112 с.

В пособии изложены основные понятия токсикологии, представлена современная классификация токсикантов по характеру действия и действию на млекопитающих, а также анализируются условия, вызывающие токсический эффект и его последствия. Особое внимание уделено анализу биологического действия органических соединений. Отдельный раздел пособия содержит обзор подходов к количественному описанию молекулярной структуры химических соединений в рамках научного направления «количественная связь «структура-активность», которое производится при помощи независимых переменных, характеризующих структурные особенности соединений или их частей. В приложении приводятся примеры расчетов некоторых химических соединений, выполненных при помощи достаточно доступных программных продуктов.

УДК 615.9
ББК 52.84

Рецензенты: зав. кафедрой химии фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета, д-р биол.наук, проф. И.Ф Шаталаев;
доцент кафедры зоологии Самарского государственного университета, канд.биол.наук Ю.Л. Герасимов

© Белоусова З.П., Пурыгин П.П., 2004
© Издательство «Самарский университет», 2004

Содержание

	Введение	5
1.	Основные понятия токсикологии	6
1.1.	Классификация токсикантов	7
1.1.1.	Классификация токсикантов по общему характеру действия	7
1.1.2.	Классификация токсикантов по характеру действия на млекопитающих	8
1.2.	Основные параметры токсического эффекта	8
1.2.1.	Доза, концентрация, время, эффект	8
1.2.2.	Кривые «доза – эффект» и «время – эффект»	10
1.3.	Условия, влияющие на проявление токсического эффекта	13
1.3.1.	Строение и физико-химические свойства токсикантов	13
1.3.2.	Теория рецепторов	18
1.4.	Последствия токсического эффекта	20
1.4.1.	Нарушение структуры клеточных мембран	20
1.4.2.	Изменение активности ферментов	20
1.4.3.	Снижение концентрации биосубстратов	23
1.5.	Особенности биологического действия органических соединений	24
1.5.1.	Липидная теория клеточной депрессии	24
1.5.2.	Метаболические превращения органических соединений	25
1.6.	Элементы водной токсикологии	30
1.6.1.	Основные и прикладные задачи водной токсикологии	31
1.6.2.	Основные методы водной токсикологии	31
1.6.3.	Источники поступления токсичных веществ в водную среду	31
1.6.4.	Превращение веществ в водной среде	33
1.6.5.	Накопление веществ компонентами водных экосистем	35
1.7.	Превращение токсичных веществ при участии живых организмов	38
1.7.1.	Метилирование ртути и других элементов	38
1.7.2.	Факторы среды и характеристики организма, влияющие на токсический эффект	41
1.7.3.	Совместное действие токсических веществ	41
1.7.4.	Кумуляция и ее оценка	42
1.7.5.	Адаптация живых организмов к токсическим воздействиям	42

1.8.	<i>Избирательная токсичность</i>	43
1.8.1.	Химические соединения как лекарственные препараты	43
1.8.2.	Химические соединения, используемые в сельском хозяйстве	45
2.	Методы расчета структуры веществ с фармакологическими свойствами	46
2.1	<i>Классификация дескрипторов</i>	47
2.2.	<i>Дескрипторы элементного уровня</i>	50
2.3.	<i>Дескрипторы структурной формулы</i>	50
2.3.1.	Топологические индексы	51
2.3.2.	Кодирование структурных формул с помощью линейных номенклатур и матриц связей	55
2.3.3.	Структурные фрагменты в качестве дескрипторов	56
2.4.	<i>Дескрипторы электронной структуры молекул</i>	56
2.5.	<i>Дескрипторы молекулярной формы</i>	57
2.6.	<i>Дескрипторы межмолекулярных взаимодействий</i>	62
2.7.	<i>Индикаторные дескрипторы</i>	74
2.8.	<i>Компьютерные программы для расчетов дескрипторов</i>	75
3.	Список использованных источников	80
4.	Приложение	82

ВВЕДЕНИЕ

Проблема взаимодействия токсичных веществ с живым организмом и биологическими последствиями такого взаимодействия интересовали человечество давно. Химические вещества, среди которых много ядовитых, проникли во все сферы деятельности человека и во все среды. Человек создал вещества, предназначенные для того, чтобы убивать те или иные организмы. Но оказалось, что наряду с подавлением вредных организмов, они оказывают токсическое действие и на другие живые организмы. Известны случаи, когда жертвой химического загрязнения оказывался сам человек (болезни Минамото и итай-итай). Загрязнение окружающей среды в последние десятилетия поставило перед обществом новые проблемы. Учитывая возможные косвенные последствия загрязнения, необходимо исследовать действие токсических веществ на все без исключения виды живых организмов на Земле, потому что, в конечном счете, речь идет о существовании и развитии такого вида живых организмов, как человек.

Проникновение компьютерных методов в органическую химию привело к бурному развитию методов расчета структуры молекул, в силу чего, количественное описание структурных особенностей даже очень сложных молекул биологического уровня становилось обычным инструментом химика-органика. В 70-х годах была создана методологическая основа для возникновения и использования рациональных подходов к синтезу биологически активных веществ. Поэтому отдельная глава пособия посвящена обзору методов расчета структуры веществ с заданными фармакологическими свойствами.

«Все вещества – яды, и нет ни одного, которое не было бы ядом. Только правильная дозировка отделяет яд от лекарства».

Парацельс

1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

Несмотря на существование целой науки токсикологии, понятие «яд» по-прежнему нуждается в уточнении. Теоретически каждое вещество может выступить в роли яда в соответствующих концентрациях и условиях. На экологическом уровне понятие «яд» и в применимости к отдаленным эффектам (генетическим нарушениям) приобретает более широкое значение – **«токсикант»**.

Как известно, действие яда (токсиканта) начинает проявляться с некоторой величины действующей концентрации. Установлено, что в химические взаимодействия в клетке вступает не каждая молекула токсиканта. Полагают, что минимальная концентрация токсиканта, необходимая для осуществления этих взаимодействий, составляет $\sim 10^{-8}$ г-моль/л или $7 \cdot 10^{12}$ молекул на 1г ткани. Эту величину – минимальную дозу или концентрацию вещества, способную оказывать действие на организм, вызывая его физиологические изменения, в токсикологии называют **порогом токсического действия** или **истинным порогом действия вещества**. Порогов действия токсикантов в организме может быть столько, сколько систем реагирует на поступление вещества. При определении порога токсического действия токсиканта для целого организма выявляется функция, раньше других способная измениться в ответ на его действие. При дальнейшем нарастании концентрации токсиканта увеличивается опасность появления нарушений в клетке. Все эти первичные взаимодействия называют **механизмом действия**, а все последующие явления – **эффектом**.

Устойчивость отдельной особи определяют по ее гибели. Показателем устойчивости в этом случае является **концентрация токсиканта** или **продолжительность его воздействия**, приводящие к гибели.

В последние годы вопрос об устойчивости экосистем поднимается довольно часто. Поскольку в буквальном смысле этого слова экосистема умереть не может, то понятие **биологической устойчивости** логично будет понимать как наибольшую концентрацию токсиканта, вызывающую необратимое нарушение отдельных функций экосистем. При этом гибель организма или необратимое нарушение его функции являются часто заранее установленными **порогами устойчивости**.

Чувствительность, означающая способность функций организма отвечать на воздействие токсиканта, имеет в токсикологии два аспекта –

качественный и количественный. Один объект считается более чувствительным, чем другой, если нарушение его функций происходит раньше и при низших концентрациях или выраженность таких нарушений оказывается сильнее (качественный аспект). При определении количественного аспекта используется обычно один из трех показателей:

- концентрация вещества, вызывающая минимальное воздействие;
- минимальный срок проявления изменений;
- величина ответной реакции.

При этом чувствительность и устойчивость должны выражаться в единицах концентрации и времени.

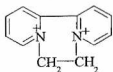
1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИКАНТОВ

1.1.1. Классификация токсикантов по общему характеру действия

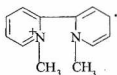
По общему характеру действия токсиканты можно разделить на **специфические** и **неспецифические**.

Специфические – активно реагируют с биологически важными молекулами тканей (клеток) живого вещества.

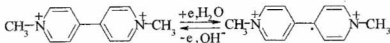
Неспецифические токсиканты слабо вступают в химические взаимодействия. Рано или поздно они трансформируются в тканях в процессе **детоксикации**. К специфическим токсикантам относятся не только органические соединения, обладающие наркотическим эффектом, а также некоторые химические соединения, действующие на субстраты по радикальному механизму. К ним относятся некоторые гербициды, например, дикват и паракват. Они инактивируются на свету в присутствии хлорофилла и кислорода.



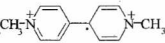
дикват (катион)



дикват (радикал)



паракват (катион)



паракват (радикал)

1.1.2. Классификация токсикантов по характеру действия на млекопитающих

По характеру действия на ту или иную систему организма **млекопитающих** токсические вещества относят к следующим группам и называют их **ядами**:

1. яды локального действия – кислоты, щелочи, соли многих металлов, формальдегид, детергенты, органические кислоты;

2. ферментные яды – фторсодержащие соединения, цианиды, мочевины, меркаптаны;

3. протоплазматические яды – фосфорорганические соединения, цианиды, фторсодержащие соединения, детергенты, меркаптаны;

4. гемолитические яды – свинец, цианиды, селен, фосфорорганические соединения, токсины сине-зеленых водорослей, сапонины (растительные гликозиды, представляющие собой олигосахаридную цепь, связанную с агликоном – стероидом), применяемые в синтезе стероидных гормонов, лекарственных препаратов, а также пенообразователи в огнетушителях и пиве;

5. нервно-паралитические яды – аммиак, соли аммония, диоксид углерода, щелочные и щелочноземельные металлы, фтор, нефтепродукты, фенол, хлорорганические пестициды;

6. наркотические яды – органические растворители, хлорорганические соединения, кетоны, альдегиды.

За редким исключением любой из токсичных реагентов приводит к нарушению широкого круга функций организма. Это значит, все они являются **ядами комбинированного действия**.

1.2. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

1.2.1. Доза, концентрация, время, эффект

Основными параметрами, определяющими степень влияния токсического вещества на изменение того или иного показателя у живого организма, являются **доза вещества** и **время** его действия. Понятие дозы используется для выражения количества вещества, введенного в организм или количество ионизирующего излучения, поглощенное тканями организма. Под дозой понимается как общее количество вещества, так и его количество на единицу веса. В водной токсикологии интенсивность воздействия чаще определяется концентрацией вещества в водной среде (среде обитания гидробионтов). С возрастанием дозы и увеличением времени действия вещества эффект обычно возрастает. Но в силу ряда причин поглощенная доза вещества не всегда пропорциональна его концентрации.

То есть, если концентрация одного вещества больше концентрации другого в 10 раз, то это не означает, что количество вещества, вошедшего в организм в первом случае, будет больше, чем во втором так же в 10 раз.

Существуют два исключения. Первое составляют **концентрационные яды**, действующие по **пороговому принципу**. Их действие проявляется лишь при достижении определенного порога накопления вещества в тканях. Срок наступления эффекта при этом остается более или менее постоянным. Второе исключение – **парадоксальный эффект**. Он заключается в частичном ослаблении токсического эффекта при возрастании срока действия токсиканта в некотором временном диапазоне или при повышении его концентрации.

Известно несколько уравнений, описывающих связь между концентрацией (С), временем (Т) и эффектом (Е). Одно из них – **формула Габера**:

$$E=C \cdot T.$$

Уравнение **изотермы адсорбции Лэнгмюра** (гипербола) связывает дозу (Д) и эффект (Е):

$$K \cdot D = \frac{E}{100 - E},$$

где К – эмпирический коэффициент.

Уравнение **изотермы адсорбции Фрейндлиха** (парабола) также связывает эффект и дозу:

$$E=k \cdot D,$$

где к – эмпирический коэффициент.

Но приведенные, а также описанные во многих литературных источниках уравнения, применимы лишь в узком диапазоне условий и концентраций. Например, уравнение Габера можно использовать для токсикантов (ядов), обладающих **кумулятивным действием**. Для токсикантов, не обладающих этими свойствами, Мейер в 1935 году предложил другое уравнение:

$$E=C \cdot K,$$

где К – константа, зависящая от свойств токсиканта.

Если вещество, обладающее кумулятивным эффектом, реагирует не полностью, часть его расходуется на побочные реакции или выводится, не успев прореагировать, то в уравнение должно быть введено уточнение:

$$E = (C - C_0) \cdot T,$$

где C_0 – исходная концентрация токсиканта;

C – максимально недействующее количество токсиканта;

T – время действия токсиканта.

Наряду с термином **пороговая концентрация (C_s)** в токсикологии широко используется термин **пороговое время наступления эффекта (T_s)**. Их связывают следующей зависимостью:

$$E = (C - C_s)^n \cdot (T - T_s) K,$$

где C – исследуемая концентрация токсиканта;

T – среднее время выживаемости;

K и n – константы, зависящие от свойств токсиканта.

1.2.2. Кривые «доза – эффект» и «время – эффект»

Они представляют собой вариации кривой распределения организмов или отдельных функций по их устойчивости к токсическому воздействию в интегральной форме. При наименьших концентрациях выявляется эффект для наиболее чувствительных особей. Менее чувствительные особи оказываются подверженными воздействию больших доз или в более отдаленный период времени.

При построении простейших графиков используют два параметра при условии постоянства третьего. Если они выражают зависимость **эффекта от концентрации** данного токсиканта за **определенный промежуток времени**, это кривые «**доза – эффект**». Если они выражают зависимость **эффекта от времени** для токсиканта в **определенной концентрации** – это кривые «**время – эффект**». В системе координат «**концентрация – время**» можно графически показать срок наступления **эффекта** определенного токсического вещества. Например, гибели 50% особей.

На практике часто используются логарифмические зависимости.

Токсиканты разделяют по их способности вызывать тот или иной эффект на организм в определенных концентрациях за определенное время. При оценке летальности концентрации могут быть определены как **летальные** или **нелетальные**, смертельные или несмертельные. Летальные обозначаются как **ЛК(ЛД)** или **ЛК(LD)** и разграничиваются по способности вызывать гибель того или иного количества особей, выраженного в процентах по отношению к исходному их количеству (контролю). Это могут быть $ЛД_{50}$, $ЛД_{95}$, $ЛД_{100}$ – за определенный промежуток времени, который всегда оговаривается особо. Особым вниманием токсикологов пользуется концентрация $ЛД_{50}$.

Помимо летального действия в токсикологии изучается влияние токсикантов на множество других параметров и функций организма. Для характеристики влияния концентраций токсического вещества на любые показатели биологической системы используются величины эффекта для данного показателя. Концентрации, вызывающие изменение показателя на определенную величину в процентах, записываются как $ЭК_{50}$ или $ЭК_{100}$ также с указанием срока действия. Перечисленные характеристики не следует путать с ПДК, которая является характеристикой самого токсического вещества – концентрацией его, вызывающей относительно безвредный эффект.

В реальности описываемая связь эффекта с концентрацией и временем имеет более сложный характер, потому что при воздействии вещества на живой организм в нем происходят 2 типа процессов: деструктивные и ответные (компенсаторные) – реакции организма. Последние в свою очередь зависят не только от токсического действия, но и от состояния защитных сил организма (они могут быть истощены). Токсическое вещество может накапливаться в организме, увеличивая повреждающий эффект.

В результате проведенных исследований накоплен огромный материал. Проанализировано большое количество химических соединений, их структурных аналогов, изучен их токсический эффект в результате их воздействия на различные виды живых организмов. Обнаруженные закономерности позволили систематизировать их и вывести уравнения регрессии. Таким образом, токсический эффект может быть предсказан, а иногда и рассчитан.

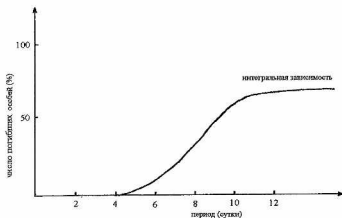


Рис. 1. Число погибших особей под действием токсиканта в зависимости от времени при определенной концентрации

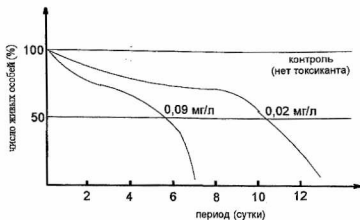


Рис.2. Выживаемость особей под действием токсиканта в зависимости от времени при определенной концентрации

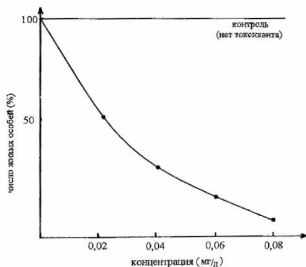


Рис.3. Выживаемость особей в зависимости от концентрации токсиканта за определенный период времени

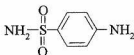
1.3. УСЛОВИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЯВЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

1.3.1. Структура и физико-химические свойства токсикантов

Биологическая активность, в том числе и токсичность веществ, определяются их строением и физико-химическими свойствами. Именно строение часто определяет условия поступления веществ в ткани, накопление, распределение, способность вступать в реакции и выведение.

Из двух близких по структуре молекул часто лишь одна проявляет биологическую активность. Существует **3 главные причины**, связанные с химическим строением токсиканта, влияющие на его биологическую активность: **стерический фактор**, **распределение электронной плотности** в его молекуле и величина **коэффициента распределения** в среде жира-вода. Рассмотрим их более подробно.

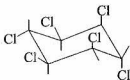
Наличие дополнительных заместителей в структуре токсиканта может нарушить комплементарность его и рецептора. Это необходимо учитывать при повышении избирательного действия того или иного «чужеродного» соединения. Например, введение **аминогруппы только в пара-положение молекулы бензолсульфамида** приводят к появлению у него антибактериальной активности. В медицинской практике это соединение известно как **белый стрептоцид**.



белый стрептоцид

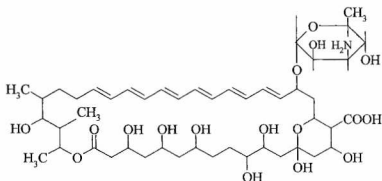
Введение аминогруппы в *m*- и *o*-положения бензольного кольца приводит к биологически неактивным соединениям.

Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) существует в виде 8 изомеров. Но лишь один - **γ -изомер** - линдан - обладает свойствами инсектицида.



линдан

Наличие пространственно затрудненных заместителей может мешать прохождению токсиканта через мембраны. Противогрибковые антибиотики представляют собой производные полиенов (типа нистатина). Их токсичность основана на том, что они связываются с эргостерином плазматических мембран (стерином, встречающимся только в бактериях) и нарушают их целостность, повреждая грибы.

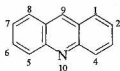


НИСТАТИН

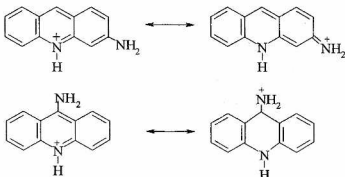
Точно также, связываясь с липидными компонентами, плазматическую мембрану бактерий разрушают фенолы, полипептидные антибиотики и жирные четвертичные амины.

Другим важным свойством химического соединения, проявляющего биологическую активность, является наличие в его структуре функциональных групп, изменяющих распределение электронной плотности всей молекулы, увеличивающих или уменьшающих ее способность к ионизации, т.е. способствующих или препятствующих взаимодействию с рецептором.

Данное предположение было подтверждено специальными исследованиями по изучению противобактериальных свойств **аминоакридинов**. Данная работа выполнялась по заказу австралийской армии, которая в течение длительного времени применяла их для обработки инфицированных ран. Оказалось, что из пяти изомерных аминоакридинов лишь два обладают высокой противобактериальной активностью. Исходный акридин является слабым основанием ($pK_a=5,3$) и обладает противобактериальными свойствами.



акридин



9-аминоакридин

Введение аминогруппы превращает его в сильное основание с повышенными противобактериальными свойствами. Поскольку аминоакридины применялись как лекарственные препараты, их противобактериальная активность была изучена при физиологических значениях pH (7,3) и температуре 37°C. В этих условиях выявлено присутствие ионизированных форм 1-аминоакридина, 2-аминоакридина, 3-аминоакридина, 4-аминоакридина и 9-аминоакридина. Причем концентрации ионизированных форм 3- и 9-аминоакридинов оказались равными – 73 и 100%, соответственно. Они же проявляли максимальную противобактериальную активность.

Было установлено, что аминоакридины накапливаются в нуклеиновых кислотах (ДНК), встраиваясь между парой оснований. Стабилизируется такой комплекс ван-дер-ваальсовыми силами, а также ионными связями с фосфатными группами остова ДНК. Это препятствует «расплетению» цепей бактериальной ДНК при репликации.

Для изучения максимальной биологической активности акридина было синтезировано 102 его производные с разными заместителями, как электронодонорными, так и электроноакцепторными. Оказалось, что, если заменив аминогруппу на другой заместитель, данное соединение сохранит биологическую активность, если:

- 1) концентрация ионизированной формы при физиологических значениях больше или равно 50 %;
- 2) площадь плоской части молекулы должна быть не менее $3,8 \text{ нм}^2$.

Одним из важнейших факторов, влияющих на биологическую активность вещества, является **коэффициент распределения**, который характеризует его растворимость в отдельных тканях и определяет легкость доставки к месту действия. Чем выше растворимость вещества в отдельных тканях организма, тем выше коэффициент его распределения и скорость накопления в них.

Интерес к этому свойству соединений возник в связи с изучением наркотического действия некоторых лекарственных препаратов, хорошо растворимых в неводных растворах и способных накапливаться преимущественно в липидном слое.

В начале 60-х годов американские ученые под руководством Хэнша доказали, что **зависимость между коэффициентом распределения и биологическим действием** носит параболический характер, то есть после достижения максимума липофильности наблюдается спад биологической активности, и вывели **уравнение регрессии**, подтверждающее полученные экспериментальные данные.

Они же показали, что на коэффициент распределения практически не влияет температура, но способность токсиканта к ионизации или к образованию водородных связей с растворителем требует вносить в уравнение регрессии дополнительные расчетные коэффициенты.

Если существует возможность внутримолекулярной водородной связи, то липофильность также может возрасть. В связи с этим предположением в качестве эксперимента была рассчитана липофильность различных изомеров бензола в зависимости от положения заместителя в кольце. Наиболее вероятным оказалось образование внутримолекулярной связи для орто-замещенных производных бензола, поэтому они должны обладать большей липофильностью.

Введение в молекулу токсиканта любого класса гидрофобных или гидрофильных групп должно изменить величину его коэффициента распределения. Гидрофобные группы, как правило, повышают растворимость вещества в липидном слое и величину коэффициента распределения. Гидрофильные – наоборот. Но существуют исключения. Например, алкилирование пиридина по атому азота приводит к увеличению его гидрофильности. Соединения, содержащие длинные углеводородные цепи, способны в водной фазе образовывать мицеллы, что создает трудности при расчете их коэффициента распределения.

Таким образом, только высокая липофильность или гидрофильность не может определить биологическую активность, а лишь обеспечивает дополнительные преимущества для одних соединений перед другими.

В качестве примера можно более подробно рассмотреть влияние **реакции алкилирования (метилования)** на биологические свойства соединений.

Метилированные производные соединений широко распространены в природе и часто используются в качестве лекарственных препаратов. Метильная группа является электронодонорной и может повышать основность и понижать кислотность соединения, а также влиять на его способность к ионизации. Таким образом, она может влиять на липофильность молекулы в целом. Например, метилирование барбитуровой кислоты по одному из атомов азота увеличивает ее липофильность. При этом изменяется и ее биологическая активность. В медицинской практике данное соединение известно как сильнодействующее снотворное. При метилировании второго атома азота барбитуровой кислоты липофильность ее увеличивается настолько, что может привести к появлению у больных судорог.



барбитуровая
кислота



1-метилбарбитуровая
кислота



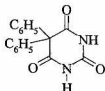
1,3-диметилбарбитуровая
кислота

Подобный эффект вызывает увеличение числа атомов углерода при С-алкилировании барбитуровой кислоты.

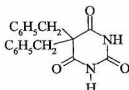


С-алкилбарбитуровая кислота

Так, в медицинской практике до недавнего времени был широко распространен фенобарбитал. Еще более липофильные молекулы, например, дибензилбарбитуровая кислота, не обладают биологической активностью вообще.

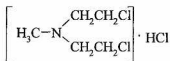


фенобарбитал



дибензилбарбитуровая
кислота

Йодистый метил и диазометан часто используются в органическом синтезе. Однако известно, что алкилирующие агенты токсичны для млекопитающих. Они способны *in vivo* этерифицировать фосфорные и карбоновые кислоты, а также фенолы и меркаптаны. Наиболее реакционноспособные из них могут алкилировать и аминокислоты. Некоторые вещества, содержащие две алкилирующие группы, обладают избирательностью действия на клетки определенного типа. Их применяют в онкологии как противоопухолевые препараты, например, эмбихин – метил-бис-(β-хлорэтиламина гидрохлорид). Но все они очень токсичны.



эмбихин

Таким образом, алкилирование (метилирование, в частности) уменьшает способность молекулы к ионизации, коррелирующей с биологической активностью.

1.3.2. Теория рецепторов

В основе современного понимания связи структуры химического соединения и его биологической активности лежит **теория рецепторов**. Проникая в клетку, атомы и молекулы токсикантов вступают во взаимодействие с различными биомолекулами. **Химические компоненты клетки, подвергающиеся непосредственной атаке токсиканта, называются рецепторами.**

Поскольку существуют разные виды биологической активности, логично предположить, что это может быть следствием взаимодействия химических реагентов с различными рецепторами. В пользу существования данной теории можно привести несколько фактов.

1. Сохранение биологической активности при разбавлении. Многие лекарственные вещества сохраняют биологическую активность при сильном разбавлении, иногда до 10^{-9} моль/л. Это свидетельствует о сохраняющейся комплементарности определенной части клеточной структуры и лекарственного препарата.

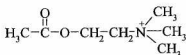
2. Существует различная биологическая активность для оптических изомеров. Это обнаружено у разных пар оптических изомеров. Право- и левовращающие изомеры – атропин, морфин, адреналин значительно отличаются друг от друга по биологической активности. Например, (–) адреналин более токсичен и оказывает гипертензивное действие в 15 раз сильнее, чем (+) адреналин.

3. Наличие избирательного биологического действия у химических соединений. Например, адреналин оказывает мощное действие на сердечную мышцу, но очень слабо действует на поперечно-полосатые мышцы.

Идея существования рецепторов получила подтверждение во многих работах.

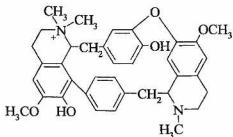
Было доказано, что ионы металлов связываются преимущественно с SH-, NH₂- и COOH- группами молекул клетки. Особенно характерны реакции металлов с SH-группами белковых молекул. В связи с этим целая группа металлов-токсикантов названа **тиоловыми ядами** (ртуть, свинец, мышьяк, кадмий и другие). Вступая во взаимодействие с сульфгидрильными группами различных соединений, металлы образуют меркаптиды и необратимо инактивируют ферменты. Токсичность этих металлов зависит от прочности их связи с серой. С возрастанием прочности возрастает токсичность.

Близкие по структуре соединения могут выступать по отношению к одному и тому же рецептору как антагонисты и как агонисты. Они действуют на один и тот же рецептор по-разному. Например, ацетилхолин точно соответствует участку связывания и активирует его (агонист). Большая молекула тубокурарина оказывает на рецептор блокирующее действие (антагонист).



ацетилхолин (АХ)

Известно много химических рядов, низшие гомологи которых являются агонистами, а их высокомолекулярные гомологи – антагонистами.



тубокурарин

1.4. ПОСЛЕДСТВИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

1.4.1. Нарушение структуры клеточных мембран

При изучении биохимических эффектов токсичных соединений состояние организма и его отдельных систем оценивается по 2-3 специфическим показателям. Универсальным функциональным нарушением при токсическом воздействии является изменение проницаемости клеточных мембран. Анализ экспериментальных данных показал, что нарушение функций ферментов приводит к разрушению липопротеиновых структур клетки, а ионы тяжелых металлов снижают отрицательный заряд клеточной поверхности, нарушая при этом транспортные системы мембран.

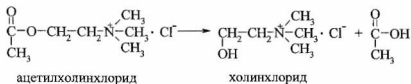
Одним из важнейших следствий изменения проницаемости мембран является **нарушение осморегуляции (внутриклеточного ионного равновесия)**. Оно часто сопровождается нарушением равновесия ионов калия, постоянство концентрации которых необходимо для нормального функционирования ферментов, участвующих в синтезе ДНК, РНК, белков.

1.4.2. Изменение активности ферментов

Одним из последствий взаимодействия токсиканта с биомолекулами является изменение активности ферментов. Например, красная кровяная соль – $K_3[Fe(CN)_6]$, применяемая в фотографии, или цианиды, такие как KCN, используемые в аналитической химии для определения ионов Fe^{2+} , Li^+ , Sn^{2+} , опасны тем, что взаимодействуют с некоторыми ферментами, в частности, **цитохромоксидазами**. Основная функция этих железосодержащих белков, называемых цитохромами, состоит в переносе электронов в аэробных клетках. В процессе каталитического переноса валентность содержащегося в них геминового железа не изменяется (или может обратимо меняться). Неорганические соли синильной кислоты, а также сероводород, приводят к ингибированию (инактивации) цитохромоксидаз. Таким обра-

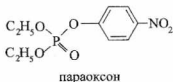
зом, клетки теряют способность переносить кислород из крови. Дыхательная цепь при этом разрушается, возникает состояние удушья (**тканевая гипоксия**).

Некоторые фосфорорганические соединения, называемые **нервными ядами**, являются высокотоксичными для центральной нервной системы. Они ингибируют действие фермента **ацетилхолинэстеразы**, функция которого заключается в следующем. В нервной клетке роль передатчика нервного импульса выполняет нейрого르몬 **ацетилхолин**. Он содержится в белке яиц, молоке, печени, желчи.



При нормальном функционировании организма избыток ацетилхолина под действием ацетилхолинэстеразы разлагается до холина и уксусной кислоты.

«**Нервные яды**» ингибируют ее действие. Это приводит к накоплению в клетках избыточного количества ацетилхолина, который действует как яд, и организм погибает при явлениях сильного возбуждения.



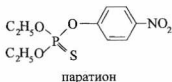
В настоящее время установлен механизм действия **параоксона** – фосфорорганического соединения, применяемого в качестве инсектицида.

Он ингибирует фрагмент активного центра АХЭ – гидроксильную группу боковой цепи серина. При этом сначала образуется переходный комплекс параоксона с белком, затем он распадается. Устойчивость переходного комплекса, характеризующаяся константой афинности, и скорость распада (гидролиза), зависящая от константы инактивации, определены экспериментально не только для параоксона, но и для многих других фосфорорганических соединений.

Как же правильно поступить? Необходимо или отказаться от применения этих соединений или изменить их структуру так, чтобы уменьшить прочность переходного комплекса. Например, ослабить связь уходящей группы в молекуле, увеличив вероятность ее гидролиза. Таким образом,

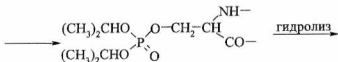
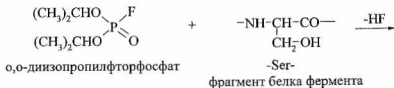
рассматривая обе конкурентные реакции – взаимодействие фосфорорганического соединения с ферментом и его гидролиз, можно предсказать его токсичность по отношению к человеку.

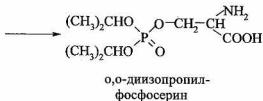
Поскольку у насекомых АХЭ менее доступна для экзогенных веществ, чем у млекопитающих, существует и другой вариант выхода из данной ситуации – **повысить избирательность их действия**. Вновь синтезированное химически инертное соединение может превращаться в активное или в организме насекомых или в организме млекопитающих. Примеры такого подхода к синтезу соединений с заданными биологическими свойствами известны из литературы. Если в молекулу параоксона вместо $P=O$ группы ввести $P=S$, то полученное соединение – **паратион** – будет практически безвредно для человека, потому что в организме насекомых есть фермент, превращающий его в параоксон, а в организме млекопитающих такого фермента нет.



При замене в молекуле паратиона этокси-групп на метокси-группы также получается малотоксичное для человека соединение, которое может быть использовано как инсектицид.

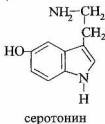
Хорошо изучен механизм действия **дихлофоса (О,О-диизопропилфторфосфата)**, используемого для борьбы с различными насекомыми. Он может быть представлен следующим образом:





О,О'-диизопропилфторфосфат (дихлофос) реагирует с остатком серина (Ser) белковой цепи. Фосфорилирование идет по гидроксильной группе боковой цепи аминокислоты. Последующий гидролиз фосфорилированного полипептида приводит к образованию О,О-диизопропилфосфорилсерина. До того, как была изучена токсичность дихлофоса, его длительное время использовали в медицинской практике для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

Сероуглерод, выделяющийся в результате разрушения дитиокарбаматов, является специфическим ингибитором другого фермента – **моноаминооксидазы**. Это приводит к нарушению обмена биогенных аминов. Они необходимы организму лишь в определенных количествах. Их избыток разрушают моноаминооксидазы. При ингибировании данного фермента в тканях может накапливаться, в частности, серотонин, который действует как токсичное соединение.



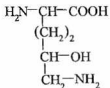
1.4.3. Снижение концентрации биосубстратов

При взаимодействии токсиканта с биосубстратами может произойти снижение их концентрации. В литературе такие факты описаны.

Цитохромы **миоглобин** и **гемоглобин**, также содержат в качестве небелковой компоненты железопорфириновые группы. В отсутствии токсикантов они выполняют транспортную функцию – переносят кислород из легких в кровь (гемоглобин) и далее внутри клетки к митохондриям (миоглобин). В процессе **оксигенации** – присоединении и потере кислорода – железо в гемоглобине и миоглобине всегда остается 2-х валентным. Сильные окислители типа нитросоединений, аминов (анилина, гидроксилами-

на), а также нафталин, хиноны и окислительно-восстановительные красители способны окислять атом железа, входящий в структуру гема, превращая его 2-х валентного состояния в 3-х валентное. Продукты окисления миоглобина и гемоглобина называются соответственно **метмиоглобином** и **метгемоглобином** и не способны функционировать как переносчики кислорода. Эти процессы также ведут к возникновению **тканевой гипоксии**.

Для детоксикации хлорорганических пестицидов необходимо большое количество аскорбиновой кислоты. Это может привести к понижению ее содержания в костях, что вызовет снижение скорости образования **гидролизина** из лизина и замедляет скорость роста **коллагена** – белка, входящего в состав соединительной ткани хрящей, т.е. тормозит рост организма в целом. Коллаген представляет собой тройную спираль из трех полипептидных цепей.



гидроксизин

1.5. ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.5.1. Липидная теория клеточной депрессии

Большинство органических соединений, загрязняющих окружающую среду плохо растворимо в воде, поэтому в токсикологии их называют неэлектролитами и относят к химически инертным.

Согласно «**липидной теории клеточной депрессии**» такие вещества оказывают угнетающее действие на клетки, богатые липидами, особенно на клетки центральной нервной системы. При этом воздействие данного вещества (депрессанта) тем сильнее, чем выше коэффициент его распределения в среде липофильного растворителя – воды.

Примерами таких соединений являются углеводороды, алкилгалогениды, эфиры, слабые кислоты и слабые основания. Все они применяются в качестве снотворных или общих анестетиков, потому что обладают избирательной токсичностью.

По характеру действия соединения, поражающие клетки центральной нервной системы, относят к **наркотикам**. При хроническом воздействии могут поражаться органы пищеварения и выделения.

На клеточном уровне **наркотический эффект** выражается в **разжижении цитоплазмы**, а при более высокой концентрации – в ее сгущении и коагуляции. Мейером и Овертоном была предложена **теория наркоза**, которая объясняет особенности действия органических соединений их высокой растворимостью в липидах. Таким образом, даже инертные в химическом отношении органические вещества, растворимые в липидах, обладают свойствами наркотиков. Естественно, наркотический эффект более выражен в клетках с повышенным содержанием липидов. Чем выше коэффициент распределения вещества в среде липид – вода, тем выше наркотический эффект.

1.5.2. Метаболические превращения органических соединений

Превращение большинства органических соединений осуществляется с участием **ферментов**. Главным итогом превращения в тканях является повышение их растворимости в воде, благодаря чему ускоряется выведение из организма.

Превращение органических соединений *in vivo* осуществляется двумя способами:

1. **метаболическое превращение**,
2. **конъюгация**.

Метаболические превращения, можно классифицировать следующим образом:

- окисление микросомальными ферментами (гидроксилирование, эпоксидирование);
- восстановление микросомальными ферментами (восстановление нитросоединений и азосоединений);
- окисление немикросомальными ферментами (дезаминирование, ароматизация алициклических соединений, окисление спиртов и альдегидов);
- восстановление немикросомальными ферментами (восстановление альдегидов и кетонов);
- прочие реакции, в том числе дегалогенирование, разрыв кольца, восстановление ненасыщенных соединений и другие.

Метаболические превращения могут приводить к **активации** веществ.

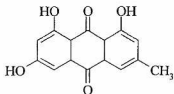
Из литературы известно, что некоторые химические соединения оказывают биологическое действие только после попадания их в организм. По такому механизму в медицинской практике действуют некоторые ле-

карственные препараты. Их называют **пролекарствами**. Например, уротропин (гексаметилентетрамин) давно применяется уроантисептик. При его расщеплении в присутствии кислоты образуется формальдегид, выполняющий функцию антисептика. Для того чтобы уротропин не разложился в желудке под действием желудочного сока, его принимают натощак, обеспечивая беспрепятственное прохождение в мочевыделительную систему.



уротропин

Антрагликозиды, содержащиеся в крушине и ревене, известны как слабительные средства. Но лишь недавно было установлено, что истинно активным веществом в них является **агликон** (небелковая часть гликозида), выделяющийся вследствие ферментативного расщепления гликозидной связи. В ревене это эмодин (триоксиметилантрахинон).



эмодин

С недавних пор известно противолихорадочное действие коры ивы, обусловленное наличием в ней гликозида салицина. В желудочно-кишечном тракте он гидролизруется до глюкозы и салицилового спирта. Далее в цитоплазме он окисляется до салициловой кислоты, таким образом, подтверждаются его истинные лекарственные свойства.

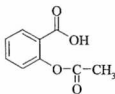


салициловый
спирт



салициловая
кислота

Ацетилсалициловая кислота (аспирин), широко используемый как жаропонижающее средство также относится к пролекарствам.

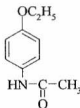


аспирин

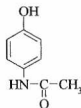
Ацетанилид и фенацетин проявляют противовоспалительную и анальгезирующую активность только после превращения в п-ацетидафенол (парацетамол). В связи с тем, что ацетанилид способствует образованию метгемоглобина, а фенацетин повреждает почки, именно парацетамол применяется в настоящее время как лекарственный препарат.



ацетанилид



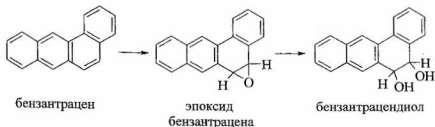
фенацетин



парацетамол

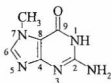
В процессе метаболизма (при разрушении или превращении чужеродных соединений в организме) химические соединения могут превращаться в более токсичные формы. Такой процесс называется **летальным синтезом**.

Например, токсическое действие метанола, приводящее к слепоте, основано на превращении его *in vivo* в формальдегид. Некоторые амины, такие как бензидин и 2-аминонафталин, гидроксилируются с образованием канцерогенных гидроксиламинов, а полициклические углеводороды типа бензопирена превращаются в канцерогенные эпоксиды.



Химические соединения, содержащие на конце углеродной цепи изолированную двойную или тройную связь, могут окисляться в эритроцитах (цитохромом Р-450) с образованием токсичных соединений, дезактивирующих порфирины. Примерами таких соединений являются этилен, ацетилен, винилхлорид. Из литературных данных известно, что этилен гидроксилирует цитохром Р-450, нарушая его физиологическую функцию по переносу кислорода. Не исключено, что он может встраиваться в цикл и других метаболических превращений, идущих в организме, то есть возможен и отдаленный эффект токсического действия.

Особенно опасно взаимодействие таких соединений с компонентами нуклеиновых кислот и белковых молекул. Например, диметилнитрозамин способен метилировать гуанин, входящий в состав РНК. При этом образуется 7-метилгуанин, вызывающий острый некроз печени.



7-метилгуанин

Устойчивость гидробионтов к пестицидам часто зависит от активности ферментных систем. Тяжелые металлы, присутствующие одновременно с пестицидами в загрязненной среде, особенно опасны, потому последние являются ингибиторами микросомальных ферментов.

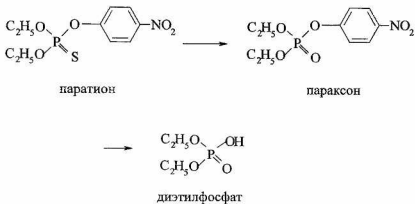
Рассмотрим некоторые примеры реакций превращения соединений, происходящих в тканях гидробионтов.

Окисление концевых алифатических групп углеродных цепей в углеводородах, спиртах, альдегидах:

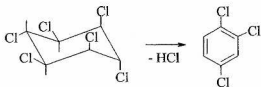


Подобные реакции происходят с моноциклическими и полициклическими соединениями.

Десульфирование происходит по следующей схеме:



Дегалогенирование происходит у разных организмов по-разному. На примере ГХЦГ у насекомых, в растениях, у млекопитающих:



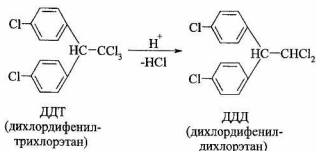
n-Нитрофенол у насекомых и млекопитающих может восстанавливаться до токсичного *n*-аминофенола:



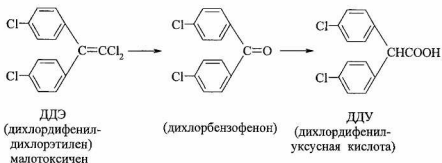
Конъюгация – инактивация соединений (в том числе и лекарственных препаратов), превращение их в фармакологически инертные.

На примере ДДТ это выглядит следующим образом:

у рыб, птиц, млекопитающих (ДДТ $\rightarrow$ ДДД)



у насекомых (ДДТ $\rightarrow$ ДДЭ $\rightarrow$ ДДУ)



1.6. ЭЛЕМЕНТЫ ВОДНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

В водной среде происходит превращение многих химических соединений в более или менее ядовитые формы (*in vitro*), а также накопление, превращение и детоксикацию, то есть процессы уменьшения или полного прекращения токсического действия веществ в организме (*in vivo*).

Российский ученый Строганов предложил термин «водная токсикология» – в применении к науке о токсичности водной среды для всех видов живых организмов, обитающих в ней, – **гидробионтов**, и сформулировал ее основные и прикладные задачи.

1.6.1. Основные и прикладные задачи водной токсикологии

Основные задачи водной токсикологии:

- определение понятия нормы и патологии;
- определение критериев вредного воздействия токсического вещества; установление связи между строением вещества и его биологическим действием;
- установление закономерностей проявления материальной и функциональной кумуляций;
- установление формы адаптации организма к токсическим воздействиям;
- установление закономерностей отдаленных эффектов.

Прикладные задачи водной токсикологии:

- диагностика отравления;
- выбор организмов и функций для биотестирования;
- определение безвредных уровней токсичных веществ в природных водах;
- разработка токсикологических методик.

1.6.2. Основные методы водной токсикологии

Каждая система водоиспользования имеет свой набор регламентирующих требований по широкому кругу различных показателей, в том числе обязательный **токсикологический контроль**. Он может просто констатировать факт наличия токсичных примесей – **констатирующий контроль**, либо дает ответы на вопросы: насколько опасно это загрязнение в биологическом отношении и что нужно сделать для того, чтобы превратить его в безвредное соединение. Основными методами водной токсикологии являются **биотестирование** и **биоиндикация**.

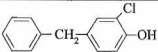
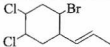
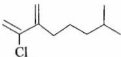
1.6.3. Источники поступления токсичных веществ в водную среду

Различают **естественные** и **антропогенные** источники токсичных веществ в водной среде. **Естественные** – связаны с вулканической деятельностью, выветриванием (разрушением) горных пород, выделением продуктов жизнедеятельности живых организмов (антибиотики, алкалои-

ды и другие). Например, многие морские организмы синтезируют галогенсодержащие продукты.

Таблица 1

**Виды морских организмов
как источники галогенсодержащих продуктов**

Тип микроорганизма	Галогенсодержащие продукты
Микроорганизмы <i>anacystis</i>	
Водоросли <i>plocamium</i>	 
Красные водоросли <i>asparagopsis</i>	CHBr_2Cl , CH_2CCl_2 , CCl_4 , CHBrCl_2 , CHCl_3

Антропогенные – могут быть первичными и вторичными. Первичное антропогенное загрязнение обусловлено непосредственным ухудшением качества воды за счет поступления в водоемы загрязняющих веществ из антропогенных источников. Вторичное – вызывает появление в водной среде избыточное количество продуктов жизнедеятельности различных видов микроорганизмов.

Антропогенные загрязнения условно разделяют на **эвтрофирующие и токсические**. Эвтрофирующие связаны с поступлением избытка биогенных веществ, которые могут не оказывать прямого токсического действия на водные организмы в загрязняющих концентрациях. Однако это загрязнение стимулирует рост отдельных групп гидробионтов. В результате происходит нарушение экологического равновесия и вторичное загрязнение водной среды различного рода метаболитами. Эвтрофирующее загрязнение обусловлено бытовыми и сельскохозяйственными стоками, отходами пищевой и деревообрабатывающей промышленности, а также других отраслей, перерабатывающих биологическое сырье. В последние десятилетия все большее внимание уделяется появлению в водоемах веществ антропогенного происхождения, которые являются токсичными для гидробионтов уже в малых концентрациях.

Источники антропогенного загрязнения условно разделяют на **контролируемые и неконтролируемые**. Контролируемые – сточные воды предприятий, населенных пунктов. Неконтролируемые – загрязнения, связанные с аварийными ситуациями.

Основную группу загрязняющих веществ водной среды антропогенного происхождения составляют:

- металлы;
- нефть и нефтепродукты;
- пестициды;
- полихлорированные бифенилы (диэлектрики, тормозные жидкости, пластификаторы);
- поверхностно-активные вещества (ПАВ) (синтетические бытовые deterгенты, эмульгаторы нефти).

1.6.4. Превращение веществ в водной среде

При распределении и превращении веществ, поступивших в водную среду, могут иметь место следующие процессы:

- **физические** – механическое перемешивание, осаждение, адсорбция и десорбция, улетучивание, фотолит;
- **химические** – диссоциация, гидролиз, комплексообразование, окислительно-восстановительные реакции;
- **биологические** – разрушение и превращение с участием ферментов, поглощение живыми организмами;
- **геологические** – породообразование.

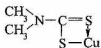
Значительная часть нефти и нефтепродуктов, пестицидов, полихлорированных бифенилов, ПАВ локализуется в поверхностной пленке толщиной до нескольких десятков микрон.

В океанических водах концентрация **металлов** в этом слое в 10-100 раз превышает концентрацию металлов в нескольких сантиметрах от поверхности. Металлы в растворенной фракции могут содержаться в виде гидратированных ионов, неорганических солей, комплексов с пестицидами, порфиринами. В нерастворимой фракции были обнаружены: медь, адсорбированная мицеллами $\text{Fe}(\text{OH})_3$, взвесь CuS , CuO , $(\text{CuOH})_2\text{CO}_3$ и медь, адсорбированная клетками водорослей. В коллоидной фракции металлов содержится на порядок больше, чем в ионном виде.

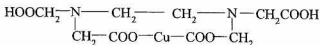
Переходные элементы в водной среде могут менять валентность. Например, Cr^{6+} в морской воде переходит в Cr^{3+} . При этом он осаждается и сохраняется в донных осадках.

В комплексных соединениях в качестве органических комплексообразователей могут выступать аминокислоты, жирные кислоты, этилендиаминтетраацетат. С увеличением валентности связывающих металлов стабильность комплексов возрастает.

В природных средах распространены и хелатные соединения. Так в морской воде были обнаружены:



диметилтиокарбамат меди



этилендиаминтетраацетат меди

На распределение металлов между фазами оказывает влияние pH среды. Осаждение металлов происходит преимущественно при следующих значениях pH:

pH = 3,0	Fe ³⁺	pH = 6,0	Pb ²⁺
pH = 5,3	Cr ²⁺	pH = 6,7	Cd ²⁺
pH = 5,3	Cu ²⁺	pH = 7,0	Zn ²⁺
pH = 5,5	Fe ²⁺	pH = 7,3	Hg ²⁺
		pH = 8,5	Mn ²⁺

Например, при pH = 7,0 Zn осаждается в виде Zn(OH)₂, ZnO, Zn₃(PO₄)₂, ZnCO₃.

В результате осаждения концентрация большинства металлов быстро снижается с удалением от источника загрязнения. В пресных водах быстро убывает концентрация свинца, цинка, хрома и кадмия. Таким образом, основная часть исчезнувшего из раствора вещества переходит в грунт. Поэтому грунты очень часто содержат большое количество загрязняющих веществ. При снижении pH, недостатке кислорода и в присутствии хелатообразователей происходит переход металлов из грунта в воду. Содержание металлов в воде повышается также в период паводков и дождей.

Органические вещества также участвуют в водной среде в разнообразных превращениях. Но многие из них в водной среде устойчивы. Стойкость их оценивается **периодом распада на 50, 95 или 100%**. Кинетика распада описывается следующим уравнением:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

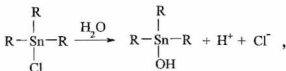
C_t – концентрация через промежуток t ;

C_0 – исходная концентрация;

k – константа скорости;

t – длительность жизни соединения от появления до исчезновения в растворе.

Время, за которое распадается 50% вещества, называется **периодом полужизни**. На период полужизни органических веществ оказывает влияние температура. Чем выше температура, тем меньше период их полужизни. На их превращение также влияют растворенный кислород, pH среды и свет (особенно в коротковолновой области). В присутствии кислорода возможны реакции окисления. Например, под действием УФ ГХЦГ может давать 7 различных продуктов распада, а в фосфорорганических соединениях связь P=S переходит в P=O, оловоорганические хлориды переходят в гидроксиды.



где **R** – алкил.

Разнообразие химических превращений в водной среде приводит к тому, что зачастую не известно, в каком виде исходное соединение вступает в контакт с тканями организма, и тем самым осложняется контроль режима токсикологического действия.

1.6.5. Накопление веществ компонентами водных экосистем

Поступать в организм вещества могут через желудочно-кишечный тракт, через жабры или через поверхность клеток тела. У рыб некоторые вещества, особенно тяжелые металлы, связываются муцином слизи, накапливаясь, таким образом, на поверхности тела.

Иногда тот или иной орган может служить преимущественным путем поступления токсичных веществ через поверхность. Некоторые виды водорослей накапливают свинец через жгутики. Лишенные жгутиков особи накапливают металла значительно меньше, чем нормальные клетки. Дафнии накапливают токсичные вещества через поверхность антенн.

Транспорт веществ через клеточные мембраны происходит путем простой диффузии по градиенту концентрации или фильтрацией через по-

ры мембран (для молекул радиусом $< 4\text{\AA}$). Скорость диффузии описывается следующим уравнением:

$$V = k \cdot \frac{A \cdot (C_1 - C_2)}{d}$$

k – коэффициент диффузии;

C_1 и C_2 – концентрации вещества по разные стороны мембраны;

A – площадь поверхности мембраны;

d – толщина мембраны.

Однако в условиях реальной живой системы закономерности, описываемые этим уравнением, маскируются множеством специфических процессов. Скорость проникновения через мембрану ионов и заряженных молекул зависит от их объема. Поскольку в водной среде они гидратируются, их объем возрастает. Если образуется ион большого размера, то через мембрану он не пройдет и может оказать местное поверхностное действие. По этой причине многие металлы поражают, прежде всего, жаберы гидробионтов. Если заряд иона совпадает по знаку с зарядом участка мембраны, он отталкивается, если знаки противоположны, то происходит его фиксация на этом участке. Например, неорганические соединения ртути, способные диссоциировать, нарушают проницаемость жаберного аппарата эпителия гидробионтов: нейтральные молекулы органических соединений, содержащих ртуть, легко проникают через внешние мембраны и достигают внутренних органов.

Ионы некоторых металлов проникают в ткани гидробионтов через транспортную систему, предназначенную для других соединений. Например, мышьяк проникает через транспортную систему фосфатов, в результате чего, в водах, обедненных фосфором, накопление мышьяка идет активнее.

Соединения, содержащие липофильные фрагменты, легко переходят из водной фазы в липопротеиновые структуры клеток и могут накапливаться в них в больших количествах. С удлинением углеводородной цепи, в частности, с увеличением числа метильных, этильных и фенильных групп проникающая способность органических молекул возрастает, а с введением гидроксильных, карбоксильных и аминогрупп – падает.

Из литературных данных известно, что на активность накопления веществ в тканях гидробионтов оказывают влияние следующие процессы.

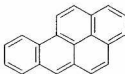
1. Увеличение ионов кальция или других щелочно-земельных металлов в водной среде понижает проницаемость мембран, а щелочных – повышает.

Кроме того, кальций ингибирует накопление кадмия, и это может служить причиной обратного соотношения их содержания в тканях гидробионтов. В свою очередь, присутствующий в их тканях кадмий понижает скорость накопления цинка, ртути и некоторых других металлов.

2. Повышение температуры увеличивает скорость проникновения веществ через мембрану. Но такое повышение проявляется лишь в рамках определенного температурного интервала. Он различен для каждого индивидуального соединения. Например, скорость накопления антрацена в тканях гидробионтов увеличивается лишь до 25°C, а при дальнейшем увеличении температуры она уменьшается.

Кинетику возрастания количества загрязняющих веществ в тканях гидробионтов обычно отождествляют с разного рода парболическими закономерностями. Первоначально устанавливается равновесие между процессами поступления и выведения вещества, происходящими в единицу времени, называемое **состоянием насыщения**. **Активность накопления** различных веществ в тканях гидробионтов, поглощаемых из окружающей среды, выражается через соответствующие коэффициенты.

Коэффициентом накопления (коэффициентом концентрирования, фактором концентрирования) называют отношение содержания вещества в тканях живого организма к концентрации его в воде. Для некоторых соединений величина этого коэффициента может достигать больших величин – десятков и сотен тысяч. Например, в дафниях величина коэффициента накопления составляет соответственно для 3,4-бензопирена 13000, фенантрена – 6000, а для ДДТ – 23000.



3,4-бензопирен



фенантрен

Когда необходимо определить относительную избирательность накопления двух веществ, используются **фактор** или **коэффициент дискриминации**, физический смысл которого состоит в соотношении коэффициентов накопления двух веществ **А** и **В**:

$$КД = \frac{A_{\text{организм}} : B_{\text{вода}}}{A_{\text{вода}} \cdot B_{\text{организм}}} .$$

В токсикологии используют также **коэффициент накопления по пищевым цепям (коэффициент биомагнификации)**. Он представляет собой отношение содержания вещества в тканях хищника к содержанию его в тканях жертвы.

На практике используется и **коэффициент распределения между тканями гидробионтов**. Он позволяет определить более пораженный орган, потому что показывает соотношение содержания вещества в различных тканях.

Распределение металлов в тканях зависит от химической формы соединения, в которой находится элемент, и его специфических свойств. Например, в тканях гидробионтов металлы находятся преимущественно в связанном состоянии. Небольшой запас металлов может сохраняться в организме в виде низкомолекулярных комплексов, большой – в виде высокомолекулярных соединений, которые образуют в клетках беспозвоночных или в клеточных стенках водных растений гранулы. Выделение остатков, поглощенных организмом и превращенных в процессе детоксикации чужеродных соединений, происходит через печень, почки, органы дыхания, через поверхность клеток тела.

Содержание вещества в тканях обычно оценивается по **периоду полураспада (полувыведения)**. Эта величина показывает время, в течение которого количество вещества в организме или в отдельной ткани снижается вдвое.

1.7. ПРЕВРАЩЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ УЧАСТИИ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

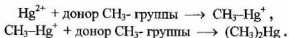
Под влиянием химических систем живых организмов токсиканты могут претерпевать разнообразные превращения.

В химических реакциях, связанных с превращениями металлов при участии гидробионтов, особое место занимают процессы **метилирования**. Они осуществляются при участии витамина В₁₂, выполняющего функцию донора метильной группы. Установлено, что витамин В₁₂ способен метилировать *in vivo* ртуть, мышьяк, селен, таллий. Возможно протекание данных реакций *in vitro*. Остановимся более подробно на реакциях, имеющих место при метилировании ртути.

1.7.1. Метилирование ртути и других элементов

Эта реакция идет с образованием как метилртути, так и диметилртути. Особенно активно этот процесс происходит в анаэробных условиях. Было показано, что свыше 90% ртути, содержащейся в рыбе, превратилось в метилртуть. Метилирование *in vitro* осуществляют микроорганизмы, которые

превращают ионы ртути (Hg^{2+}) в метилртуть (CH_3Hg^+) и диметилртуть – (CH_3)₂Hg:



Некоторые гидробионты способны осуществлять обратную реакцию – превращать (CH_3Hg^+) в металлическую ртуть. Скорость образования диметилртути в несколько тысяч раз ниже скорости синтеза метилртути. Однако, (CH_3)₂Hg является летучим соединением и может испаряться из водной среды.

Биологический цикл ртути схематично представлен на рис.4.

Как видно из рис. 4, большинство превращений происходит в микробных системах. Метилртуть почти полностью поглощается микроорганизмами, и лишь незначительная ее часть выводится.

При воздействии на организм даже небольших количеств метилртути содержание ее в тканях может увеличиться. Неорганическая ртуть очень слабо поглощается живыми тканями. Метилртуть, которая является сильным нейротоксином, распределяется во всех тканях. Неорганические соединения ртути накапливаются главным образом в печени и почках.

При участии микрофлоры происходит образование хлористых и сернистых соединений ртути как промежуточных продуктов в процессах её обмена.

Метилироваться могут также олово, палладий, платина, золото, серебро и таллий. Свинец, кадмий и цинк в такую реакцию не вступают. Это можно объяснить тем, что алкилы свинца, кадмия и цинка в водных растворах неустойчивы. Вероятно и другое предположение: фермент (метилтрансфераза) не переносит метильную группу от витамина B_{12} к этим элементам.

В широкий круг превращений *in vivo* и *in vitro* может включаться мышьяк. В морской воде происходит его восстановление и метилирование, в процессе которого могут образоваться очень токсичные ди- и триметиларсины.

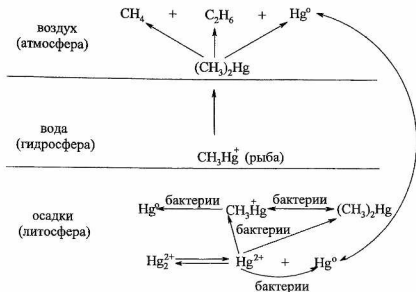


Рис.4. Биотический цикл ртути

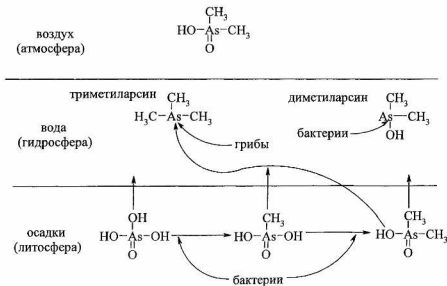


Рис.5. Биотический цикл мышьяка

1.7.2. Факторы среды и характеристики организма, влияющие на токсический эффект

Установлено, что форма и активность токсического эффекта могут изменяться в зависимости от параметров среды, таких, как температура, жесткость воды, pH среды и концентрации растворенных веществ. С повышением температуры может повышаться активность взаимодействия токсиканта с молекулами биосубстрата, а также создаваться дефицит кислорода, что создает дополнительную нагрузку на организм. Но при этом необходимо учитывать и химическую природу токсиканта. Так было обнаружено, что при повышении температуры чувствительность рыб к ртути, большинству фосфорорганических пестицидов, детергентов увеличивается, а по отношению к ДДТ и фенолу – уменьшается. Изменение pH среды также в некоторых случаях может вызвать угнетение процессов жизнедеятельности. Но данный эффект до конца не изучен.

1.7.3. Совместное действие токсических веществ

В условиях сточных вод, загрязняющих водоемы, на живые организмы обычно действует несколько веществ различной природы. Установлено, что при совместном воздействии токсиканты взаимно влияют друг на друга. В связи с проводимыми исследованиями, было введено понятие **синергизма – результата совместного действия** токсичных соединений. Суммарный эффект действия веществ может быть больше или меньше эффектов действия отдельных веществ. Для выражения суммарного действия нескольких веществ в смеси предложен **индекс токсичности (ИТС)**:

$$\text{ИТС} = 1 - \frac{\lg M}{\lg n},$$

где **M** – сумма концентраций веществ как доля их эффективных концентраций по стандартному ответу организма, т.е. при LD_{50} ;
n – число веществ в смеси.

Рассчитанная величина ИТС характеризует суммарный эффект, который, с учетом возможных ситуаций, описывается как:

антагонизм - ИТС	< 0
независимое действие - ИТС	= 0
частичная аддитивность - ИТС	→ 0–1
аддитивность действия - ИТС	= 1
сверхаддитивное действие - ИТС	> 1

1.7.4. Кумуляция и ее оценка

Токсичное вещество способно накапливаться (кумулироваться) в тканях живых организмов. Способность к накоплению во многом определяет токсический эффект. **Длительность эффекта кумуляции** определяется временем существования комплекса токсикант – **ре-цептор**. При этом возможны две ситуации. Если молекула токсичного вещества покидает рецептор в химически неизмененном виде, а сами рецепторы возвращаются к первоначально активному состоянию, то речь идет о **материальной кумуляции**. Если молекула токсичного вещества в измененном или неизменном после взаимодействия с рецептором виде покидает его, а молекула – рецептор остается необратимо измененной и не может выполнять нормальных функций, то это – **функциональная кумуляция**. В большинстве случаев наблюдается смешение в разных соотношениях обеих форм кумуляции для одного и того же вещества.

1.7.5. Адаптация живых организмов к токсическим воздействиям

Устойчивость живых организмов к продолжающимся токсическим воздействиям со временем может повышаться. Это повышение является следствием **адаптации – изменений в организме, повышающих способность особи противостоять неблагоприятным факторам окружающей среды**. Адаптации делят на **генотипические** и **фенотипические**.

Генотипические адаптации формируются в ряду поколений и основаны на естественном отборе особей, устойчивых к создававшимся условиям среды.

Фенотипические адаптации являются результатом прямого действия среды на организм и не передаются по наследству (негенетические). Такой тип адаптации называют **экологической приспособляемостью**.

Механизмы фенотипических адаптаций живых организмов могут быть различны. Их устойчивость может повышаться за счет продуцирования экзометаболитов, связывающих ионы токсичных металлов, связывания ионов компонентами клеточных стенок (например, полисахаридами), а также за счет изменения свойств мембран, которые приводят к снижению их проницаемости. Кроме того, возможно связывание ионов внутри клеток специальными веществами. В тоже время существует мнение, что фенотипическая адаптация имеет только временный характер. Истинные адаптации могут формироваться только за счет отбора, т.е. признается только генотипическая адаптация.

Если изменение во внешней среде не превышает адаптационных возможностей организма, то происходит компенсация внешнего воздействия. **Привыкание** к изменению комплекса факторов называют **акклиматиза-**

Примером лекарственного препарата-агониста является аминокислота **левадопа**, структурно похожая на **дофамин** – органическое соединение, дефицит которого приводит к возникновению болезни Паркинсона.

Левадопа проникает в мозг с помощью специальной транспортной системы и декарбоксилируется там же с образованием дофамина.

Лекарственные препараты-антагониты – это химические соединения, являющиеся ингибиторами природных агонистов. По такому механизму действует большинство лекарственных препаратов. Их используют для коррекции нарушений биохимических процессов в больном организме, либо для подавления боли. В основе механизма действия лежит их **избирательная токсичность**.

Примерами лекарственных препаратов антагонистов являются анестетики. Диэтиловый эфир, впервые примененный для наркоза в 1846 году, является токсичным для центральной нервной системы (ЦНС), но практически не действует на другие ткани. Местные анестетики-заморозки, применяемые в стоматологии, являются антагонистами нейромедиаторов. Антагонистами являются противопаразитарные средства, токсичные для паразитов, но не опасные для хозяина.

Однако, этиловый спирт, долгое время считавшийся агонистом угнетает центры торможения в ЦНС, приводит к неконтролируемому возбуждению, то есть функционирует как конвульсант. (Аналогично действует стрихнин).

Лекарственные препараты, применяемые для заместительной терапии – это химические соединения, выполняющие роль агонистов или антагонистов, в зависимости от конкретной ситуации. При их использовании особое внимание необходимо уделить дозам.

Примером такого лекарственного препарата является: витамин B₁₂ (кальциферол). Избыток его вызывает рвоту, шелушение кожи. В некоторых случаях он может вызывать патологические изменения кожи. Избыток FeSO₄ смертельно опасен для детей. Адреналин, введенный перед удалением зуба, может вызвать мышечный тремор.

Токсическими свойствами обладают некоторые компоненты продуктов питания. Хронический эффект отравления могут вызывать некоторые компоненты (гойтрогены) кочанной и цветной капусты и алкалоиды бататов.

Ликопен – пигмент, содержащийся в помидорах, – повреждает печень.

Белок яиц может вызвать истощение запасов биотина.

Фитиновая кислота в овсянке может привести к депривации кальция.

1.8.2. Химические соединения, используемые в сельском хозяйстве

Используя избирательную токсичность одних биологических видов по отношению к другим, их применяют для борьбы с вредными видами живых организмов. Такие факты хорошо известны в токсикологии.

1. В 1930 году в Австралии с помощью жука *Castoblastis* был наконец-то уничтожен кактус-опунция, заполонивший огромные площади пахотных земель. Кактус опунция является его единственным источником питания.

Подобным образом удалось приостановить распространение *Popillia japonica* (хрущика японского), угрожавшего урожаям на Атлантическом побережье США в 1916 году. Для борьбы с этим жуком был использован один из видов паразитических ос (*Tiphia venalis*), обитающих в Китае, и бактерии *Bacillus popilliae*.

2. Для защиты деревьев от непарного шелкопряда в США применяют споры *Bacillus thuringiensis*. Они же могут применяться для борьбы с комарами и мошками – переносчиками малярии и онхоцеркоза (разрешение экспертов ВОЗ имеется).

3. Хорошие результаты получены при использовании некоторых пород рыб для борьбы с комарами, потому что они поедают личинки этих насекомых в стоячей воде.

4. Уменьшить поголовье кроликов в Австралии удалось лишь, заразив их вирусом миксоматоза. Однако этот путь связан с появлением злокачественных генов не только в хромосомах животных, но и человека.

Наиболее успешные результаты получают при использовании биологических методов в сочетании с избирательными токсическими агентами. Например, уничтожить комаров – переносчиков плазмодия, и являющихся возбудителями малярии, можно обработкой мест их распространения инсектицидами и осушением болот. Своевременное уничтожение крыс и насекомых – эффективное профилактическое средство в борьбе с тифом и бубонной чумой, т.к. цепочки их передачи выглядят соответственно:

крыса – вошь – человек ,

крыса – блоха – человек .

Перспективным является сочетание биологических и химических методов, например использование ферромонов (природных половых аттрактантов) для приманки насекомых с последующим применением токсиканта для их уничтожения.

2. МЕТОДЫ РАСЧЕТА СТРУКТУРЫ ВЕЩЕСТВ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Данная глава пособия посвящена анализу современных подходов к количественному описанию молекулярной структуры химических соединений в рамках научного направления «количественная связь структура-активность» КССА (quantitative structure-activity relationship QSAR).

Биологически активные вещества с оптимальным набором свойств можно найти, либо используя принцип избирательной токсичности, либо случайно, либо в результате утомительного скрининга. Обычно активность и избирательность действия таких соединений недостаточно высоки, чтобы считать их перспективными для применения в клинической практике. Однако при модификации такого соединения можно получить лекарственный препарат. Поиск биологически активных соединений возможен либо с целью синтеза новых структур, либо для усовершенствования уже имеющихся лекарственных средств.

Изменение молекулярной структуры соединения с целью усиления избирательности действия на те или иные виды живых организмов широко применяется в фармакологии.

Предполагается, что близкие по структуре соединения оказывают сходное действие. Изменения в их структуре сопровождаются изменениями их биологической активности.

Путем систематического варьирования структуры молекулы может быть получено соединение с требуемыми свойствами. К сожалению, количества возможных изменений даже небольших молекул выражаются в астрономических цифрах. Таким образом, прежде чем приступить к синтезу нового соединения исследователю приходится перебирать огромное количество возможных вариантов.

В компьютерном дизайне биологически активных веществ с учетом взаимосвязи «структура-свойство» можно выделить три главные стадии:

- 1) формирование обучающей выборки соединений с заданным свойством (активностью) или набором свойств;
- 2) описание молекулярной структуры соединений рассматриваемой выборки;
- 3) установление взаимосвязи «структура-биологическая активность» с последующим созданием устойчивой прогностической модели для предсказания свойств новых соединений.

Для изучения сложных природных процессов и явлений создаются их модели. По сравнению с оригиналом, они являются более доступными для изучения, возможности манипулирования, большего контроля и подразумевают меньшие затраты на исследования.

Среди моделей можно выделить:

- 1) иконические (сходство по форме);
- 2) аналоговые (сходство по форме и функциям);
- 3) абстрактные (символические, концептуальные), представляющие взаимосвязь с оригиналом с помощью символов.

На фармакологической стадии взаимосвязь структуры вещества и биологического эффекта специфична, потому что процессы, связанные с трансформацией веществ, ингибированием ферментов до конца не изучены. Это затрудняет выявление закономерностей «структура-биологическая активность».

Количественное описание структуры биологически активных веществ производится с помощью дескрипторов – независимых переменных, характеризующих структурные особенности соединений или их частей (заместителей, фрагментов).

2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ДЕСКРИПТОРОВ

Возможны различные способы классификации дескрипторов. Рассмотрим три типа классификации.

В первом типе дескрипторы делятся на чистые, которые описывают один какой-либо эффект межатомных взаимодействий, и композитные, описывающие два и более эффекта. Композитные дескрипторы подразделяют на уникompозитные, описывающие эффекты одного и того же типа, и мультикompозитные, отображающие сумму эффектов различных типов.

Второй тип классификации разделяет дескрипторы на экспериментальные или теоретические.

Третий тип классификации основывается на учете эффекта, который описывает данный дескриптор, и предлагает рассматривать три категории эффектов:

- электронные,
- стерические,
- межмолекулярные.

Частным случаем классификации этого типа является классический метод Ханша, известный также под наименованием «соотношения линейности свободной энергии». Метод основан на предположении о существовании корреляций между факторами, которые определяют биологическую активность соединений и физико-химическими параметрами веществ гомологического ряда. Все физико-химические факторы, связанные с транспортными функциями и взаимодействием активного центра, можно описать как функцию констант Гаммета σ (электронные эффекты), констант

Тафта E_s (стерические эффекты) и констант гидрофобности (транспортные эффекты за счет межмолекулярных взаимодействий). Параметр σ является мерой электронодонорных или электроноакцепторных свойств заместителя. Первоначально с его помощью были описаны реакции ионизации замещенных бензойных кислот. Основное уравнение имеет вид:

$$\rho\sigma = \lg \frac{E_s}{E_0},$$

где σ – константа заместителя, является специфической характеристикой данной реакции и зависит от условий, в которых протекает реакция (температуры, реагента и растворителя);

ρ – характеристика чувствительности константы скорости к изменениям параметра σ ;

E_s – константа Тафта;

E_0 – константа гидрофобности.

В качестве стандартной выбрана реакция ионизации бензойной кислоты в воде при температуре 25 °С. Для этой реакции величина ρ принята равной единице.

Стерический параметр E_s использовался Тафтом при исследовании корреляций между структурой алифатических эфиров и скоростью их гидролиза.

В качестве параметра гидрофобности наиболее часто используют коэффициент распределения и связанный с ним параметр гидрофобности π . Соотношение, посредством которого определяется связь, имеет вид:

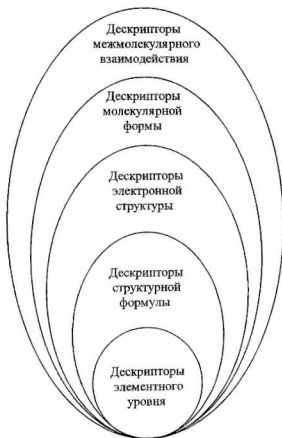
$$\pi = \lg P_s - \lg P_0,$$

где P_s – коэффициент распределения замещенного соединения;

P_0 – коэффициент распределения первого члена гомологического ряда.

Для наглядности описания структуры химических соединений используются геометрические фигуры, соответствующие рассматриваемому уровню структуры: элементный уровень → двумерная структура → трехмерная структура → объемные свойства → стереодинамическая структура → стереоэлектронная структура → взаимодействия с окружением. Информационное содержание каждого уровня включает информационное содержание предыдущего уровня. Предполагается, что дескрипторы структурной формулы несут всю информацию, содержащуюся в дескрипторах элементного уровня; дескрипторы электронной структуры включают всю информацию, содержащуюся в дескрипторах структурной форму-

лы, а дескрипторы межмолекулярных взаимодействий содержат всю информацию всех предыдущих уровней. Такие дескрипторы межмолекулярных взаимодействий, как поляризуемость и гидрофобность часто рассчитываются без учета трехмерной структуры и могут не содержать информации предыдущего уровня. Однако в целом указанный подход к классификации дескрипторов является достаточно наглядным, отражает степень их сложности и удобен при анализе.



2.2. ДЕСКРИПТОРЫ ЭЛЕМЕНТНОГО УРОВНЯ

Брутто-формула содержит информацию о сортах атомов, входящих в молекулу и числе атомов каждого сорта. Единственным свойством, которое может быть точно предсказано на основании брутто-формулы, является молекулярная масса (MW), которую можно рассматривать как дескриптор элементного уровня. В качестве других дескрипторов этого уровня иногда берут числа атомов определенного сорта.

Корректное исследование взаимосвязи «структура – свойство» должно проводиться для родственных соединений. По этой причине вариация структуры в пределах рассматриваемого ряда соединений подчас сводится к вариации заместителей. Следовательно, различные свойства заместителей могут рассматриваться в качестве структурных дескрипторов. В частности, атомные массы заместителей также могут рассматриваться в качестве дескрипторов элементного уровня. В целом же дескрипторы элементного уровня содержат слишком мало информации о молекулярной структуре и поэтому не могут самостоятельно использоваться для выявления реальных взаимосвязей структура-свойство.

2.3. ДЕСКРИПТОРЫ СТРУКТУРНОЙ ФОРМУЛЫ

Структурная формула молекулы является наиболее распространенным способом описания химического соединения. Такая формула содержит элементы иконических, аналоговых и абстрактных моделей и является основой для конструирования многих видов дескрипторов, прежде всего топологических.



2.3.1. Топологические индексы

Топологические дескрипторы (индексы) рассчитываются на основе описания структурной формулы соединения с помощью молекулярного графа G , представляющего собой двумерное отображение молекулы (вершины соответствуют атомам, а ребра – химическим связям молекулы). При этом обычно рассматриваются скелетные атомы (со «стертыми» атомами водорода) и связи между ними. Матричный вид графов используется для оценки топологических индексов. Наиболее часто применяются матрица смежности $A(G)$ и матрица расстояний $D(G)$. Элементы матрицы смежности a_{ij} равны или единице, или нулю, в зависимости от того, связана ли ребром вершина i графа G с вершиной j или не связана. При этом число единиц в i -й строке или j -м столбце матрицы равно степени вершины.

Каждый элемент в матрице расстояний $D(G)$ представляет число ребер, соединяющих вершину i с вершиной j наикратчайшим путем, и обозначается как d_{ij} . Матрицы смежности и матрицы расстояний для пентана, 2-метилпентана, циклопентана и фурана представлены в таблице 1. Для двух последних соединений матрицы смежности и расстояний одинаковы, вследствие идентичности молекулярных графов.

Наиболее распространенными топологическими индексами, рассчитываемыми на основе матрицы смежности, являются индекс Плата $F(G)$ (равен сумме степеней каждого ребра в графе G); индекс Гордона-Сканлбери $Y(G)$ (равен числу путей длины 2); индекс полной смежности $A'(G)$ (равен сумме всех ненулевых элементов матрицы смежности); индекс связности Рандича $\chi(G)$, индексы загребской группы $M_1(G)$ и $M_2(G)$.

Среди дескрипторов, рассчитываемых на основе матрицы расстояний, можно отметить индекс Винера $W(G)$, индекс Хосойи $Z(G)$, число полярности $P(G)$, индекс суммы расстояний $S(G)$, индекс расстояний между вершинами $VDI(G)$.

Но указанные матрицы и топологические индексы отражают только топологические особенности молекул без учета типа атомов и реальных расстояний между ними. Факт совпадения матриц смежности и расстояний, а следовательно, всех указанных выше топологических индексов для циклопентана и фурана свидетельствует о несовершенстве такого описания структуры соединений.

Помимо упомянутых матриц смежности и расстояний, используют также расширенную дистанционную матрицу E , матрицу связности G , матрицу Винера W .

Таблица 1

Матрицы смежности и матрицы расстояний для некоторых органических соединений														
Соединение	Молекулярный граф	Матрица смежности					Матрица расстояний							
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		1	0	1	0	0	1	0	1	2	3	4	5	
		2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	2	3	4
		3	0	1	0	1	0	3	2	1	0	1	2	3
		4	0	0	1	0	1	4	3	2	1	0	1	2
		5	0	0	0	1	0	5	4	3	2	1	0	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{array}$		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
		1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0
		3	0	1	0	1	0	3	0	1	0	1	0	0
		4	0	0	1	0	1	4	0	0	1	0	1	0
Циклопентан		5	0	0	0	1	0	5	0	0	0	1	0	
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
		1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0
		3	0	1	0	1	0	3	0	1	0	1	0	0
		4	0	0	1	0	1	4	0	0	1	0	1	
		5	0	0	0	1	0	5	0	0	0	1	0	1
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
		1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0

Многие исследователи используют различные дескрипторы, оцениваемые на основе матрицы связности G . Например, Рандич предложил индекс связности $\chi(G)$ определять следующим образом:

$$\chi(G) = \sum (v_i v_j)^{-1/2}, \quad (1)$$

где v_i и v_j – соответственно степени вершин i и j в графе G .

Суммирование проводится по всем ребрам графа G .

Кир и Холл использовали уравнение Рандича (1) как основу для развития общего метода описания структур органических соединений с использованием предложенного ими понятия молекулярной связности. Первое уравнение для топологического индекса выглядело так:

$$^1\chi = \sum (\delta_i \delta_j)^{-1/2}, \quad (2)$$

где δ соответствует числу соседних атомов (без учета атомов водорода).

Это уравнение идентично уравнению (1). Однако авторы расширили рассматриваемый подход, распространив фрагментацию молекулярного графа не только на связи, но и на атомы, а также на фрагменты с несколькими связями. Кроме того, расчет таких индексов стал проводиться и для молекул, содержащих гетероатомы. При этом атомы водорода при гетероатомах (как и ранее атомы водорода при углероде) не принимались в расчет.

Кир и Холл предложили общее выражение для оценки δ любого атома:

$$\delta_v = Z_v - h, \quad (3)$$

где Z_v – число валентных электронов с учетом электронов неподеленных электронных пар;

h – число атомов водорода при этом атоме
(имеющихся в структурной формуле, но отсутствующих в молекулярном графе).

Так, значение δ_v для атома углерода бензола равно трем, так как углерод в бензоле имеет четыре валентных электрона и соединен с одним атомом водорода, значение δ_v для атома кислорода в спиртах равно пяти (здесь кислород имеет шесть валентных электронов и соединен с одним атомом водорода), а в простых эфирах – равно шести (то же число валентных электронов, но отсутствуют атомы водорода при гетероатоме).

Позже эти же ученые предложили количественно описывать взаимное влияние атомов на основе индексов электронного состояния (S). Значения S любого атома оцениваются по формуле:

$$S = I + \Delta I, \quad (4)$$

где $I = (\delta_v + 1) / \delta$;

$$\Delta I = (I_i - I_j) / r_{ij}^2;$$

r - число связей между двумя рассматриваемыми атомами.

Индексы Кира и Холла достаточно широко используются при поиске количественных взаимосвязей «структура – свойство».

Однако такое описание особенностей электронной структуры соединения (по числу валентных электронов и числу связей) является слишком упрощенным и не позволяет выявить его реальную молекулярную структуру. Первым топологическим индексом, использованным в химии, является индекс Винера $W(G)$. Он рассчитывается как полусумма элементов матрицы расстояний D . В матрице D в качестве расстояния между атомами рассматривается число связей, разделяющих эти атомы. Чтобы приблизить описание структуры с помощью матрицы расстояний к реальной ситуации, предложено использовать в качестве недиагональных элементов матрицы усредненные (типичные) расстояния между атомами в молекулах, помещенных в трехмерную решетку, или расстояния, определенные по экспериментальным данным, либо полученные на основе квантово-химических расчетов. Индекс Винера и родственные ему топологические индексы часто используют в исследованиях «структура-свойство» для характеристики компактности молекул. Для описания структуры также получили распространение информационные топологические индексы. Оценка таких индексов основывается на разбиении множества вершин графа на классы эквивалентности с учетом характера ближайшего окружения вершин. В рамках этого подхода предложен ряд топологических индексов теоретико-информационного типа:

¹IC (information content);

¹SIC (structural information content);

¹BIC (binding information content);

¹CIC (complementary information content).

Эти индексы рассчитываются по формулам:

$$^1IC = - \sum \frac{n_i}{n} \log_2 \frac{n_i}{n}, \quad (5)$$

$${}^1\text{SIC} = \frac{{}^1\text{IC}}{\log_2 n}, \quad (6)$$

$${}^1\text{BIC} = \frac{{}^1\text{IC}}{\log_2 q}, \quad (7)$$

$${}^1\text{CIC} = \log_2 n - {}^1\text{IC}, \quad (8)$$

где n_i – число вершин в i -м классе эквивалентности;

n – число вершин графа для молекулы;

q – число ребер графа.

2.3.2. Кодирование структурных формул с помощью линейных номенклатур и матриц связей

В последние годы резко возрос объем информации о структурах химических соединений. Для представления их структурных формул разработаны различные линейные номенклатуры и матрицы связей, которые можно рассматривать в качестве абстрактных моделей молекул.

В линейной номенклатуре структурная формула кодируется строкой символов, которые в свою очередь кодируют определенные фрагменты структуры. При этом в каждой линейной номенклатуре существует свой строго регламентированный порядок следования символов. Обычно алфавит линейной нотации включает набор стандартных символов. Начальную стадию развития линейных номенклатур для описания структурных формул связывают с именем Висвессера.

В настоящее время наиболее распространенная линейная номенклатура для представления структурных формул органических соединений содержится в системе SMILES, которая используется, в частности, для поиска структурного сходства соединений.

При описании структурной формулы с помощью матрицы связности каждый атом, каждая связь и тип атомов кодируются прямым образом. Матрицы связностей сходны с матрицами смежности и матрицами расстояний. Обычно главная диагональ матриц связности включает коды атомов в структурной формуле, недиагональные элементы представляют собой коды типов связей. Такие матрицы были достаточно распространенными в 70-е и 80-е годы. Авидон предложил матрицу связности дескрипторных центров (МСДЦ), в главной диагонали которой коды атомов заменены на коды функциональных групп (дескрипторные центры), а в недиагональных элементах коды связей заменены на число связей между дескрипторами. С целью совершенствования языка описания структуры по-

средством МСДЦ в последующем было предложено использовать рассчитываемые расстояния между дескрипторными центрами.

2.3.3. Структурные фрагменты в качестве дескрипторов

Описанные выше топологические индексы и различные матрицы дают определенную информацию о химических соединениях в целом. Однако, поскольку решающую роль во взаимодействии соединений с другими химическими и биологическими объектами подчас играют только отдельные фрагменты молекул, описание структур соединений рассматриваемого ряда при выявлении взаимосвязей «структура – свойство» или «структура – биологическая активность» довольно часто производится пофрагментно. В качестве структурного фрагмента может выступить отдельный атом, заместитель, функциональная группа, конкретное сочетание атомов (с указанием их типов гибридизации). Каждый такой структурный фрагмент может использоваться в качестве самостоятельного дескриптора. Возможна дальнейшая детализация структурного фрагмента за счет указания локальных характеристик атомов, входящих во фрагменты. Существует много подходов к компьютерному конструированию новых веществ на основе структурных фрагментов соединений, обладающих каким-либо общим свойством. В этой связи можно упомянуть различные дескрипторы подструктурного анализа, топологические фармакофоры в процедуре программного комплекса LOGANA, подструктурные дескрипторы, дескрипторы структурного языка системы DARC, дескрипторы химической функциональности, дескрипторы дизайна *de novo*.

2.4. ДЕСКРИПТОРЫ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛ

В квантово-химических расчетах сложных молекул используются атомные и молекулярные квантово-химические дескрипторы. В данном разделе кратко рассмотрены только квантово-химические дескрипторы, описывающие внутримолекулярные электронные свойства.

Заряды на атомах – наиболее часто используемые квантово-химические дескрипторы для нахождения взаимосвязей «структура – свойство». Если разделить химические взаимодействия на электростатические и ковалентные, то заряды на атомах будут характеризовать электростатическую составляющую внутримолекулярных взаимодействий. Полный заряд на атоме можно рассматривать как ненаправленный дескриптор, в то время как σ - и π -электронные плотности характеризуют возможную ориентацию химических взаимодействий, и поэтому их можно считать дескрипторами направленного типа. Зная значения зарядов, можно в каждом

конкретном исследовании предложить и использовать новый набор дескрипторов этого типа.

Энергии высшей занятой (E_{HOMO}) и низшей незанятой (E_{LUMO}) молекулярных орбиталей – дескрипторы, которые также часто используются в расчетах электронной структуры молекул. Установлено, что в ряде случаев значения E_{HOMO} прямо коррелируют с потенциалом ионизации (I) и характеризуют восприимчивость молекулы к атаке электрофилами. Значения E_{LUMO} коррелируют с величиной сродства к электрону (A) и характеризуют восприимчивость молекулы к атаке нуклеофилами. Отметим, что I и A используются также в качестве самостоятельных дескрипторов электронной структуры. Считается, что разность $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ отражает меру стабильности молекулы. Понятия жесткости и мягкости молекул связаны именно с этими дескрипторами электронной структуры. В соотношениях «структура – свойство» также нашел применение дескриптор молекулярная жесткость (η), вычисляемый по формуле:

$$\eta = \frac{I - A}{2}. \quad (9)$$

Жесткость молекулы как меру ее энергетической стабилизации некоторые авторы представляют дескриптором, определяемым как полусумма значений E_{HOMO} и E_{LUMO} или как взятое со знаком минус значение половины разности E_{HOMO} и E_{LUMO} .

Дипольный момент и родственные ему дескрипторы. Полярность молекулы описывается ее дипольным моментом μ . Значение этого дескриптора может быть определено экспериментально или рассчитано с использованием какого-либо квантово-химического метода. Данный дескриптор достаточно широко применяется при установлении взаимосвязи «структура – свойство». Однако при векторном сложении дипольных моментов нескольких полярных групп в молекуле может получиться небольшая суммарная величина. Поэтому, наряду с μ , иногда в качестве дескрипторов полярности также используют значения наибольшей разности зарядов между двумя атомами, топологический электронный индекс, локальный дипольный индекс, а также тензор квадрупольного момента и др.

2.5. ДЕСКРИПТОРЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФОРМЫ

В настоящее время необходимость учета особенностей пространственной структуры при выявлении взаимосвязей «структура – свойства» очевидна. Практически все современные автоматизированные системы

поиска новых соединений содержат в качестве обязательных элементов различные процедуры сравнения пространственных структур молекул.

Описание трехмерной структуры молекул каким-либо одним количественным дескриптором (или набором дескрипторов) представляет собой достаточно сложную задачу. Например, рассматриваемые соединения имеют общий каркас и различные заместители в одном и том же положении. В 1976г. Верлуп с соавторами предложил набор из пяти стерических констант (параметры STERIMOL) для 243 различных заместителей; константы рассчитывались, исходя из стандартных длин связей и валентных углов. Эти простые параметры нашли достаточно широкое применение в исследованиях «структура – свойство».

Количественное сопоставление проекций структуры молекул на три ортогональных плоскости впервые было проведено Эймуром при изучении взаимосвязи структуры химических соединений с их запахом.

Главная проблема, возникающая при сравнении параметров трехмерной структуры молекул различных соединений, связана с их конформационной подвижностью. С появлением дополнительной оси внутреннего вращения экспоненциально возрастает число возможных конформаций, поэтому требуются определенные ограничения, а также специальные процедуры отбора реальных конформаций и сравнения их форм.

В настоящее время существует несколько методов оценки дескрипторов молекулярной формы.

- **Метод дистанционной геометрии (distance geometry approach).**

Этот метод развивается Криппеном с конца 70-х годов и постоянно модифицируется. Последовательные шаги процедуры сравнения пространственной формы молекул могут быть представлены следующими основными этапами.

1. Генерация трехмерной структуры рассматриваемых соединений; первоначальная конструкция строится на основе кристаллографических данных о длинах связей и валентных углах.

2. Приписывание атомам в молекулах определенных физико-химических свойств.

3. Оценка низкоэнергетических областей конформационного пространства для каждого из рассматриваемых соединений.

4. Определение геометрически возможных наложений молекул на базовую структуру. Вначале рассматриваются все комбинации трех атомов в базовой структуре и в сравниваемой молекуле. После нахождения наилучшего соответствия расстояний между какими-либо тремя атомами в сравниваемой паре соединений наложение этих трех пар атомов фиксируется, и процесс совмещения в пространстве следующих атомов продолжается.

5. Анализ большого числа «хороших наложений» соединений на базовую структуру позволяет сопоставить молекулярные формы рассматриваемых соединений, при этом «материализуются» представления о дескрипторах молекулярной формы и даётся оценка вида связывающей стороны возможного рецептора.

• **Модель связывающей стороны.** Этот подход представляет связывающую сторону возможного рецептора не в виде точек (как в предыдущем методе), а в виде неперекрывающихся областей, занимающих всё пространство. При таком представлении пространственной структуры каждый атом всегда должен находиться в одной (и только одной) области, а модель связывающей стороны должна включать перечень областей (дескрипторов), в которых локализован атом. На рисунке 1(а) в качестве примера представлена модель связывающей стороны, рассчитанная для соединений, проявляющих конкурентные свойства по отношению к протеину, выделенному из печени мышей, а на рисунке 1(б) – модель оптимального связывания для бензопирена.

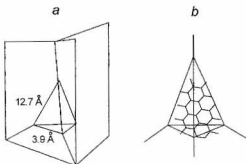


Рис. 1. Модель связывающей стороны для соединений, проявляющих конкурентные свойства по отношению к протеину (а), и модель оптимального связывания для бензопирена (б)

• **Анализ молекулярной формы.** Этот подход развивается в течение длительного времени Хопфингером. Процедура количественного сравнения пространственной формы молекул различных соединений состоит из ряда последовательных операций.

1. Конформационный анализ с учетом внутреннего вращения относительно всех одинарных связей и расчетом энергий для каждого поворота на 10° . При этом используются методы молекулярной механики с силовым полем, включающим вклады дисперсионных, стерических, электростатических взаимодействий и, где это возможно, водородной связи.

2. Отбор индивидуальных конформаций. Реальный набор возможных конформаций для каждого соединения определяется выбранным значением разности энергий для рассматриваемой конформации глобального минимума энергии.

3. Выбор базового соединения и активной конформации при попарном сравнении форм молекул рассматриваемого ряда соединений.

4. Наложение молекул каждого соединения рассматриваемого ряда на молекулу базового соединения.

5. Количественное сопоставление молекулярных форм. Предложены следующие дескрипторы сходства молекулярных форм.

- общий пространственный объем перекрывания (V_o), определяемый по формуле:

$$V_o = V_u \cap V_v, \quad (10)$$

где V_u и V_v – пространственная занятость молекулами рассматриваемого и базового соединения.

- относительная мера степени сходства в форме функции:

$$f_o = \frac{V_u \cap V_v}{V_u}. \quad (11)$$

Эти дескрипторы не содержат информации о внутримолекулярной устойчивости каждой конформации пары соединений. Поэтому был предложен третий дескриптор.

- индекс общности пространственной формы (I_c):

$$I_c = S_{(u,v,w)} - \frac{\Delta E_u}{[\Delta E_u^* (\Delta E_u^* + \Delta E_v^* + \epsilon)]^{1/2}} + \frac{\Delta E_v}{[\Delta E_v^* (\Delta E_u^* + \Delta E_v^* + \epsilon)]^{1/2}}, \quad (12)$$

где $S_{(u,v,w)}$ – это wV_o или wf_o , w – параметр сходства формы;

ΔE – разность конформационных энергий;

$\Delta E_v^* = 1$ ккал·моль⁻¹;

ΔE_u^* – принимается равным 1, 3, 6 ккал·моль⁻¹ в трех различных расчетах;

ϵ – поправочный коэффициент.

- **Гипотетическая решетка активной стороны.** В основе этого метода лежит предположение о возможности описания молекулы дескрипторами пространства, которое она занимает, и природы атомов, которые занимают это пространство. Трехмерное пространство определяется как набор регулярно расположенных точек в трехмерной решетке. Трансляция молекулы к набору указанных точек выполняется при сохранении тех точек решетки, которые находятся в пределах ван-дер-ваальсовых радиусов каждого атома в молекуле. Результирующая молекулярная решетка, состоящая из точек, несет информацию о типе атомов в молекуле и его свойствах. Тип атома определяется просто: атомам, «богатым» электронами, приписывается значение (+1), атомам, «бедным» электронами, приписывается значение (-1), а «электронейтральным» атомам – значение (0).

- **Оценка молекулярных позиций.** В этом подходе процесс сопоставления пространственных форм молекул также начинается с поиска низкоэнергетических конформеров и отбора энергетически устойчивых форм для каждого соединения рассматриваемого ряда. Под молекулярной позицией понимается специфическая конформация, связанная с проявлением активности соединения. Молекулярная позиция описывается несколькими дескрипторами.

Взвешенные целостные инвариантные молекулярные (ВЦИМ) дескрипторы конструируются таким образом, чтобы максимально охватить информацию о трехмерной структуре с рассмотрением размера, формы, симметрии молекул и распределения в них атомов. Алгоритм расчета включает анализ главных компонент центрированных молекулярных координат с использованием взвешенной ковариантной матрицы, получаемой из различных взвешенных схем для атомов.

Различные ковариантные матрицы и различные главные оси получаются в зависимости от типа взвешенной схемы. Например, в случае использования атомных масс в качестве взвешенной схемы направления трех главных осей представляют главные оси инерции.

Для каждой взвешенной схемы рассчитывается набор статистических индексов на атомах, спроецированных на каждую главную компоненту t_m ($m = 1, 2, 3$). Инвариантность рассчитанных параметров по отношению к трансляции обеспечивается процедурой центрирования атомных координат, а инвариантность по отношению к вращению – использованием главных компонент.

Направленные ВЦИМ-дескрипторы представляют собой статистические индексы, рассчитываемые на основании каждой индивидуальной главной компоненты (1, 2, 3).

Ненаправленные ВЦИМ-дескрипторы определяются непосредственно из направленных дескрипторов. Ненаправленные дескрипторы характери-

зуют общую форму молекул, а какая-либо информация, связанная с главными осями, в этом случае исчезает.

- **Анализ молекулярной формы.** Этот метод базируется на предположении, что форма электронного облака содержит всю информацию о свойствах соединения. Метод был использован, прежде всего, для анализа молекулярных поверхностей. Поверхность молекулы расчленяется на области, характеризующиеся локальными свойствами кривизны. Выделяют локальные, выпуклую D_2 , седлообразную D_1 , вогнутую D_0 области. Соотношения этих дескрипторов определяют группы форм молекул, которые включают две-, одну- и нольмерные усеченные поверхности, полученные из первоначальной поверхности в результате удаления всех областей данного типа (например, D_2 , D_1 или D_0). Количественная мера сходства форм трехмерных молекул может быть найдена при сравнении их числовых кодов форм. Последняя процедура выполняется автоматически с помощью компьютера без субъективного визуального сравнения форм объектов.

2.6. ДЕСКРИПТОРЫ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Количественно описать межмолекулярные взаимодействия при установлении взаимосвязей «структура – биологическая активность» можно с помощью разности свободных энергий (ΔG).

$$\Delta G = G_f - G_i, \quad (13)$$

где G_f и G_i – свободная энергия конечного
и исходного состояний соответственно.

Детализация количественного описания межмолекулярных взаимодействий возможна при использовании разностей энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS), связанных с ΔG соотношением:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (14)$$

где T – температура реакции.

Экспериментально измерив константу равновесия (K), можно определить ΔG :

$$\Delta G = \Delta G^\circ - RT \ln K, \quad (15)$$

где ΔG° – разность свободной энергии реакции в стандартных условиях.

Значения ΔG , K , ΔH и ΔS для какой-либо реакции или взаимодействия можно рассматривать в качестве дескрипторов межмолекулярных взаимодействий. Например, при моделировании взаимосвязей «структура – активность» в качестве дескриптора достаточно часто используются константы диссоциации кислот и оснований (pK_a).

Значительная группа дескрипторов межмолекулярных взаимодействий, оцениваемая из экспериментальных данных по реакционной способности, состоит из различных констант, которые описывают электронное влияние заместителей на реакционную способность химических соединений. Основы этого направления были заложены Гамметом, установившим значения параметра σ (константа Гаммета) на основе соотношения:

$$\sigma_x = \lg K_x - \lg K_H, \quad (16)$$

где K_x – соответствующая константа для *мета*- (σ_m) или *пара*- замещенной (σ_p) бензойной кислоты;

K_H – константа ионизации для бензойной кислоты в воде при 25 °C.

К настоящему времени предложено множество констант, описывающих электронное влияние заместителей. Например, широко используются в качестве дескрипторов внутри- и межмолекулярных взаимодействий индукционная (σ_i) и резонансные (σ_r , σ^+ , σ^-) константы, индукционная константа Тафта (σ^*), константа Свена и Лаптона (F).

• **Дескрипторы реакционной способности**, рассчитываемые квантово-химическими методами, составляют важную группу дескрипторов межмолекулярных взаимодействий. Необходимо, прежде всего, назвать индексы электрофильной (S_e) и нуклеофильной (S_n) суперделокализуемости на реакционном центре (r), оцениваемые по формулам:

$$S_e(r) = 2 \sum_k^{\text{vac}} \sum_{\sigma(r)} \frac{(C_{\sigma k})^2}{0,5(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) - E_k}, \quad (17)$$

$$S_n(r) = 2 \sum_i^{\text{occ}} \sum_{\sigma(r)} \frac{(C_{\sigma i})^2}{E_i - 0,5(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}, \quad (18)$$

где **числители** содержат коэффициенты атомных орбиталей;
знаменатели – энергии соответствующих молекулярных орбиталей.

Такие дескрипторы, как «самополяризуемость» $\pi(r)$, отражающая влияние изменения электроотрицательности орбиталей атома на заряд того же атома:

$$\pi(r) = 4 \sum_i^{\text{occ}} \sum_k^{\text{vac}} \sum_{\sigma(r)} \frac{C_{\sigma i}^2 C_{\sigma k}^2}{E_k - E_i}, \quad (19)$$

и атом-атомная поляризуемость $\pi(AB)$, отражающая эффект изменений при одном атоме А на заряд другого атома В

$$\pi(AB) = 4 \sum_i \sum_a \sum_p \sum_r \frac{C_{\pi}^A C_{pa}^A C_{ri}^B C_a^B}{E_i - E_a}, \quad (20)$$

также могут описывать и межмолекулярное взаимодействие.

Эти дескрипторы тоже нашли применение при описании структуры.

• **Молекулярные рефракция и поляризуемость.** При помещении молекулы во внешнее постоянное электрическое поле в ней происходит изменение распределения зарядов. Результирующий дипольный момент определяется соотношением

$$\mu = \alpha E, \quad (21)$$

где α – молекулярная поляризуемость;

E – напряженность электрического поля.

Экспериментальная оценка поляризуемости может быть произведена на основе ее связи с молекулярной рефракцией (MR):

$$MR = \frac{4\pi N_A \alpha}{3}, \quad (22)$$

где N_A – число Авогадро;

n – показатель преломления.

Значение MR можно рассчитать через MV:

$$MR = MV \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}, \quad (23)$$

где MV – молекулярный объем.

Оценка MR и α производится на либо основе аддитивности эмпирически установленных вкладов отдельных атомов или фрагментов, либо с помощью квантово-химических расчетов.

• **Липофильность.** Самая распространенная группа дескрипторов межмолекулярных взаимодействий для анализа связи «структура – активность» связана с понятием липофильности, характеризующей транспортные свойства соединений в биологических объектах. В подавляющем числе случаев для количественного описания липофильности берется распределение (P) соединений в модельной системе «октанол – вода». В качестве дескриптора этой системы используется значение lgP для нейтральной формы соединения. Соответствующие дескрипторы для катионной, анионной форм и цвиттер-ионной структур обозначаются индексами $\lg P^+$, $\lg P^-$ и $\lg P^{+/-}$. Распределение ионизированных веществ между октанолом и водой зависит от pKa самого соединения и pH среды. Для характеристики распределения веществ в биологических средах вместо lgP используется индекс lgD с указанием значения pH. В подавляющем числе публикаций lgD относится к «физиологической» среде с pH 7.4.

Взаимосвязь дескрипторов lgD, lgP, $\lg P^+$, $\lg P^-$ и pKa определяется соотношениями

$$\begin{aligned} \text{для равновесия } \text{XH} &\rightleftharpoons \text{X}^- + \text{H}^+ \\ \lg D &= \lg P_{\text{XH}} - \lg(1 + 10^{-\text{pK}_a + \text{pH}}); \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} \text{для равновесия } \text{X} + \text{H}^+ &\rightleftharpoons \text{XH}^+ \\ \lg D &= \lg P_{\text{X}} - \lg(1 + 10^{-\text{pK}_a + \text{pH}}); \end{aligned} \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \text{для равновесия } \text{X}^- + \text{H}^+ &\rightleftharpoons \text{XH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{XH}_2^+ \\ \lg D &= \lg(A_0 + A_1 + A_2), \end{aligned} \quad (26)$$

где

$$A_0 = \frac{P_{\text{X}^-}}{1 + 10^{\text{pK}_{a2} - \text{pH}} + 10^{\text{pK}_{a1} + \text{pK}_{a2} - 2\text{pH}}}, \quad (27)$$

$$A_1 = \frac{P_{\text{XH}}}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{a2}} + 10^{\text{pK}_{a1} - \text{pH}}}, \quad (28)$$

$$A_2 = \frac{P_{\text{XH}_2^+}}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{a1}} + 10^{2\text{pH} - \text{pK}_{a1} - \text{pK}_{a2}}}. \quad (29)$$

Расчет липофильности осуществляется по различным схемам, включая аддитивность вкладов липофильных констант атомов или фрагментов, конформационно-зависимые подходы, использование молекулярных дескрипторов, различных сольватохромных параметров. На распределение соединений в системе «октанол – вода» влияют в основном два фактора – объем молекул и их способность к образованию водородных связей.

Для количественного описания вклада молекулярного объема в липофильность могут быть также использованы такие дескрипторы, как молекулярная масса MW, молекулярный объем MV, молекулярная поверхность SA, интеграл спектров ван-дер-ваальсовых взаимодействий VWI, молекулярная рефракция MR и молекулярная поляризуемость α . Для количественного описания вклада водородной связи использованы значения факторов доноров и акцепторов свободной энергии водородной связи C_d и C_a . Поскольку дескрипторы, описывающие вклад объема молекул, коррелировали между собой, в регрессионное уравнение включают только один из них. Наилучший результат был получен при использовании поляризуемости и суммы факторов акцепторной способности к водородной связи.

Такой подход к количественному описанию липофильности позволяет оценить противоположно направленные вклады поляризуемости и водородной связи и тем самым модифицировать структуру соединений для оптимизации их свойств. В табл. 3 приведены экспериментальные и рассчитанные значения липофильности некоторых лекарств, а также вклады в липофильность двух указанных параметров.

Таблица 3

**Экспериментальные и рассчитанные значения
липофильности и акцепторной способности при образовании
водородных связей некоторых органических соединений**

Соединение	ΣC_o	α	ΣC_d	α	lgP	
					расчет.	экспер.
Хлорацетамид	3.80	8.00	- 2.57	1.99	- 0.59	- 0.53
Ацетальдегидоксим	2.64	5.59	1.79	1.39	- 0.41	- 0.12
Этаноламин	4.16	6.43	- 2.82	1.60	- 1.23	- 1.30
Никотинамид	5.88	13.19	3.98	3.28	- 0.71	- 0.37
Гидрохолин	3.00	11.32	- 2.04	2.82	0.77	0.59
Диметилсульфит	1.50	10.44	1.02	2.60	1.57	1.77
Ацикловир	10.90	21.44	- 7.39	5.34	- 2.06	- 1.52
Сефопиразол	24.10	60.97	-16.34	15.18	- 1.17	- 0.84
Фторурацил	5.78	10.32	- 3.92	2.57	- 1.36	- 0.85
Гидрофлуметиазид	9.31	25.16	- 6.31	6.26	- 0.06	0.04
Парацетамол	5.49	16.01	- 3.72	3.99	0.26	0.64
Варфарин	7.41	32.83	- 5.02	8.17	3.14	2.47

Анализ многочисленных компьютерных программ, предназначенных для расчета $\lg P$, показывает, что точность расчета липофильности простых нейтральных органических соединений удовлетворительная, а сложных соединений, особенно лекарств, содержащих многие функциональные группы, – весьма невысокая. Это можно объяснить тем, что в большинстве расчетов используется не точная аддитивная схема вкладов коэффициентов распределения соединений в системе «октанол – вода» (oct), а аддитивность логарифмов вкладов атомов и фрагментов. Кроме того, опубликовано мало результатов экспериментальных определений липофильности соединений, содержащих несколько катионных и (или) анионных групп. В то же время именно такие данные должны составлять основу для точных расчетов липофильности сложных ионизированных соединений.

В последние годы для характеристики липофильности, наряду с приведенными выше «классическими» дескрипторами, широко используется такой дескриптор, как молекулярный потенциал липофильности (Molecular Lipophilicity Potential, MLP), количественно описывающий липофильность в трехмерном пространстве. В данной точке пространства значение потенциала липофильности представляет результат межмолекулярных взаимодействий, закодированных липофильностью всех фрагментов в молекуле. Для расчета потенциала липофильности необходимы две компоненты – значения липофильности фрагментов и функция расстояния, описывающая изменение липофильности в пространстве:

$$MLP_k = \sum_{i=1}^N f_i f_{ct}(d_{ik}), \quad (30)$$

где k – метка данной точки пространства;

i – метка фрагмента;

N – общее число фрагментов в молекуле;

f_i – константа липофильности i -го фрагмента;

f_{ct} – функция расстояния;

d_{ik} – расстояние между фрагментом i и точкой k в пространстве.

Большинство процедур расчета, как дескрипторов межмолекулярных взаимодействий, так и энергий реакций, основывается на предположении об аддитивности вкладов различных типов межмолекулярных взаимодействий.

$$\Delta G = \Delta G_{\text{solvent}} + \Delta G_{\text{conf}} + \Delta G_{\text{inf}} + \Delta G_{\text{motion}}, \quad (31)$$

где $\Delta G_{\text{solvent}}$ – вклад растворителя;

ΔG_{conf} – изменение свободной энергии за счет конформационных изменений во взаимодействующих молекулах;

ΔG_{int} — изменение свободной энергии за счет специфических взаимодействий;

ΔG_{motion} — изменение свободной энергии за счет изменения ее трансляционной, вращательной и колебательной составляющих.

Специфические взаимодействия рассчитываются на основе предположения об аддитивности вкладов взаимодействий различных типов. В настоящее время считается, что основной вклад в специфические взаимодействия вносят стерический (st), электростатический (el) эффекты и водородная связь (hb). В рамках этого предположения свободная энергия специфических взаимодействий может быть представлена следующим образом:

$$\Delta G_{\text{int}} = \Delta G_{\text{st}} + \Delta G_{\text{el}} + \Delta G_{\text{hb}}. \quad (32)$$

Ниже рассмотрена параметризация трех указанных типов специфических взаимодействий, проанализированы имеющиеся дескрипторы и описаны компьютерные программы для расчетов энергий этих взаимодействий.

Параметризация стерических эффектов

Первый стерический параметр E_s был предложен Тафтом. При изучении реакционной способности эфиров им получено следующее соотношение:

$$E_s = \lg \frac{k_R}{k_{Me}}, \quad (33)$$

где k_R и k_{Me} — соответственно константы скоростей гидролиза для соединений $R'COOR''$ и $MeCOOR''$ (в рассматриваемой системе не учитывается влияние индукционного и электронного эффектов).

В простейшем случае стерические эффекты могут быть охарактеризованы значениями ван-дер-ваальсовых радиусов. Более детальная разработка эмпирических стерических параметров на основе этих радиусов была проведена Чартонем. В наиболее простом из предложенных им монопараметрическом методе используется стерический параметр v , который зависит от значений ван-дер-ваальсовых радиусов и выражает стерический эффект первого атома заместителя. В случае атомных группировок, имеющих разные заместители при атомах, через которые «проходит» ось заторможенного внутреннего вращения, для описания стерического эффекта предлагается использовать или набор эффективных значений стерических

параметров определенных реакций, или эмпирические по своему характеру уравнения разветвления. Эмпирический подход Чартона включает многие упрощения и требует введения дополнительных эмпирических констант и коэффициентов при рассмотрении новых серий соединений.

Потенциал Леннард-Джонса учитывает стерическую составляющую суммарной энергии взаимодействия E_{ij} , которая рассматривается как комбинация сил притяжения и отталкивания:

$$E_{ij} = \frac{A}{d^{12}} - \frac{B}{d^6}, \quad (34)$$

где d – расстояние между парой несвязанных атомов.

Минимальное значение E_{ij} соответствует оптимальному расстоянию несвязанных атомов. Потенциал Леннард-Джонса может использоваться как самостоятельный дескриптор межмолекулярных взаимодействий, а также для оценки вклада стерических взаимодействий в общую энергию взаимодействия. В частности, для ряда замещенных эфиров уксусной кислоты стерический дескриптор, рассчитанный на основе потенциалов Леннард-Джонса, хорошо коррелирует с параметром Тафта E_s .

Описание электростатических взаимодействий

Для расчета электростатических взаимодействий используются закон Кулона для центрированных на атомах точечных зарядов, а также стандартные подходы молекулярной механики.

Практически всегда при сравнении способности молекул к электростатическим взаимодействиям $V(R_i)$ применяют молекулярный электростатический потенциал (molecular electrostatic potential, МЕР), который можно рассчитать в каждой точке R пространства, окружающего молекулу.

$$V(R_i) = - \int \frac{\sigma(R)}{|R_i - R|} + \sum \frac{Z_i}{|R_i - R_i|}, \quad (35)$$

где $\sigma(R)$ – электронная плотность;

r – расстояние;

Z_i – заряды ядер;

R_i – координаты ядер в молекуле.

Результаты расчета МЕР можно графически представить с помощью карт. Сравнение карт МЕР ряда соединений, имеющих один и тот же тип активности, может быть использовано для характеристики специфических электростатических взаимодействий этих соединений с биологической

мишенно для активности рассматриваемого типа. Однако данный подход является субъективным.

В последние годы интенсивно развиваются формальные подходы сравнения квантово-химических параметров, связанных с электростатическими взаимодействиями. Меры молекулярного квантово-химического подобия (molecular quantum similarity measures, MQSM). В этом подходе квантово-химическое подобие двух молекул выявляется при рассмотрении функционала от электронных плотностей ($Z_{AB}(\Omega)$):

$$Z_{AB}(\Omega) = \int \rho_A(\mathbf{r}_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \rho_B(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2, \quad (36)$$

где $\rho_A(\mathbf{r}_1)$, $\rho_B(\mathbf{r}_2)$ – электронные плотности молекул А и В;

Ω – положительно-определенный оператор.

При этом могут быть выбраны различные операторы. Удобно представить оператор в форме:

$$\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2). \quad (37)$$

Она трансформирует интеграл в уравнении (36) в интеграл от произведения распределений плотностей в данной паре молекул А и В:

$$Z_{AB} = \int \rho_A(\mathbf{r}) \rho_B(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (38)$$

Если сравниваемые молекулы А и В одинаковы, то получается мера самоподобия:

$$Z_{AA} = \int \rho_A^2(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (39)$$

Мера самоподобия используется для построения индексов сходства, которые могут рассматриваться как нормализованные значения MQSM. Первым индексом сходства был предложен индекс Карбо:

$$C_{AB} = \frac{Z_{AB}}{(Z_{AA} Z_{BB})^{1/2}}. \quad (40)$$

Его значения изменяются от нуля (при сравнении несхожих молекул) до единицы (при сравнении идентичных молекул).

Количественное описание способности соединений к образованию водородных связей

Водородная связь имеет определяющее значение в образовании многих молекулярных и ионных комплексов в важных химических и биологических процессах, включая ферментативный катализ. Наиболее яркий пример, показывающий важную роль водородной связи в биологических системах, наблюдается при описании процесса репликации ДНК. Этот процесс сопровождается новым объединением пуриновых и пиримидиновых оснований путем образования двух (связывание аденина и тимина) или трех (связывание гуанина и цитозина) водородных связей. Проведенный Полингом даже весьма приближенный расчет разности свободных энергий этого комплексообразования (принималось, что одна водородная связь дает выигрыш в энергии в $20 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$) продемонстрировал, что указанная система водородных связей обеспечивает отношение чисел «правильных» и «неправильных» распознаваний как десять миллионов к одному.

Несмотря на столь важную роль водородной связи в формировании свойств веществ, учет этого межмолекулярного взаимодействия до последнего времени осуществлялся преимущественно на уровне индикаторной переменной. Согласно уравнению (14), для полного термодинамического описания водородной связи требуется пара параметров – энтальпия и энтропия или энтальпия и свободная энергия. Возможны четыре комбинации изменений энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS).

Развитие эмпирических шкал водородной связи на основе экспериментальных значений термодинамических параметров началось в 1960 годы. Наибольшее распространение получили два подхода – аддитивно-мультипликативный и мультипликативный. В случае аддитивно-мультипликативного подхода изменение энтальпии при образовании водородной связи описывается шестью параметрами:

$$-\Delta H_{\text{вб}} = e_A e_B + c_A c_B + t_A t_B, \quad (41)$$

где e – параметр, связанный с электростатическим вкладом;

c – параметр, связанный с ковалентным взаимодействием;

t – параметр, связанный с переносом заряда, индексы А и В относятся соответственно к lyonсовским кислотам (доноры водородной связи) и основаниям (акцепторы водородной связи).

В большинстве исследований корреляций «структура – биологическая активность» отсутствуют точные сведения о молекулярной структуре одного из партнеров по взаимодействию (например, рецептора или биомиметики). Это обстоятельство затрудняет использование уравнения (41). Более широкое распространение получил метод описания термодинамиче-

ских параметров водородной связи на основе мультипликативного подхода. Энтальпия водородной связи описывается уравнением:

$$\Delta H_{ij} = \Delta H_{11} P_i E_j, \quad (42)$$

где ΔH_{ij} – изменение энтальпии при образовании водородной связи между фенолом и диэтиловым эфиром (стандартные партнеры водородной связи) в четыреххлористом углероде;

P_i – безразмерный фактор i -донора водородной связи;

E_j – фактор j -акцептора водородной связи.

Для описания изменения ΔH_{ij} можно использовать также донорный (E_d) и акцепторный (E_a) факторы энтальпии водородной связи, имеющие противоположные знаки:

$$\Delta H_{ij} = \Delta H_{11} E_d E_a. \quad (43)$$

Аналогичные уравнения были предложены для описания изменения свободной энергии (ΔG) при образовании водородной связи:

$$\Delta G = a C_d C_a + a_0, \quad (44)$$

где a и a_0 – коэффициенты;

C_d и C_a – донорные и акцепторные факторы свободной энергии водородной связи; a также констант комплексообразования (K) для водородной связи;

$$\lg K = b\alpha\beta + b', \quad (45)$$

где b и b' – коэффициенты;

α и β – донорные и акцепторные факторы констант образования водородной связи.

Развитие и успешное применение приведенных выше эмпирических подходов возможно лишь при расширении базы экспериментальных данных по термодинамике водородной связи. Для расчета значений C_d и C_a были отобраны 414 доноров водородной связи и 1298 акцепторов, для которых имелись экспериментальные термодинамические параметры взаимодействия с несколькими партнерами. Составленная матрица содержала 414 столбцов и 1298 строк. Это позволило провести строгий расчет значений C_d и C_a .

Можно привести значения указанных факторов свободной энергии водородной связи для некоторых соединений.

Таблица 4

Значения C_d и C_a некоторых органических соединений

Соединение	C_d	Соединение	C_a
CF_3COOH	- 4.78	CCl_3CN	0.55
CCl_3COOH	- 4.75	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Cl}$	0.60
CHCl_2COOH	- 4.28	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$	1.07
$3,5\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$	- 4.09	CH_3OH	1.76
$\text{C}_6\text{F}_5\text{COOH}$	- 3.82	$\text{CH}_3\text{C(O)CH}_3$	1.92
$3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	- 3.49	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2$	2.01
$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$	- 3.31	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	2.45
$\text{CF}_3\text{C(O)NHC(O)CF}_3$	- 2.98	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	2.57
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	- 2.50	$(\text{CH}_3)_2\text{NC(O)N(CH}_3)_2$	2.96
$\text{CH(CN)}_2\text{Br}$	- 2.06	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	3.13
$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	- 1.82	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$	3.65
$\text{CH}_3\text{C(O)SH}$	- 1.62	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$	4.00
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	- 1.42	$(\text{C}_3\text{H}_9)_2\text{NO}$	4.25
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	- 1.04		
CHCl_3	- 0.81		
$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	- 0.50		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$	- 0.24		
$\text{C}_6\text{H}_5\equiv\text{CH}$	- 0.12		

Интервалы значений факторов свободной энергии водородной связи для различных функциональных групп перекрываются (табл. 4). Это свидетельствует о том, что заместители при донорном или акцепторном атоме играют исключительно важную роль в формировании способности этих атомов к образованию водородной связи.

Сравнение экспериментальных значений энтальпии и свободной энергии со значениями, рассчитанными с использованием уравнений (43) и (44), указывает на адекватность мультипликативного подхода для количественного описания термодинамики водородной связи.

Зная C_d для 414 доноров и C_a для 1298 акцепторов водородной связи, можно рассчитать значения $\Delta G_{\text{вб}}$ для 537372 комплексов с водородной связью. При использовании аналогичного подхода в расчетах констант образования водородных связей установлены значения α для 150 доноров и β для 500 акцепторов водородной связи, что дало возможность рассчитать $K_{\text{вб}}$ для 75000 комплексов.

Для мультипликативного описания термодинамических параметров водородной связи предложен целый ряд дескрипторов, включая донорные и акцепторные факторы ее свободной энергии и энтальпии. Указанные дескрипторы были использованы для моделирования взаимосвязей «структура – свойство» при изучении таких сложных процессов, как комплексообразование, растворимость в воде, липофильность, ингибирование холинэстеразы, ингибирование системы обратного захвата дофамина, определение температур кипения углеводов и кислот, инсектицидная активность азот- и фосфорорганических соединений, ионофорная активность макроциклов, фунгицидная активность фенолов и β -адренэргическая активность фенилэтиламина, противовоспалительная активность алициклических кислот и фенолов.

2.7. ИНДИКАТОРНЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ

При моделировании взаимосвязи «структура – свойство» (активность) достаточное распространение получили индикаторные дескрипторы (иногда их называют константы *de novo*). Отнести эти дескрипторы к какому-либо одному определенному классу трудно, поскольку они могут кодировать в неявном виде различные структурные особенности соединений (свойства доноров или акцепторов водородной связи, наличие или отсутствие водородной связи внутри молекул, *орто*-эффекты, *цис-транс*- или стереоизомерию, различные фрагменты и т. д.).

В некоторых случаях целесообразно использовать индикаторные переменные. Так, для двух выборок папаиновых лигандов были получены сходные двухпараметрические соотношения с достаточно близкими коэффициентами при MR и σ , но с существенно различными значениями свободных членов. Комбинирование указанных уравнений и использование индикаторной переменной I ($I = 1$ для мезил-амидов и $I = 0$ для бензамидов) позволили найти общее для двух рядов соединений соотношение.

Индикаторные дескрипторы особенно полезны на ранних стадиях исследований. С помощью таких дескрипторов могут предварительно формироваться комбинации различных подвыборок соединений с рассматриваемым свойством для получения обучающей выборки, предназначенной для моделирования связи «структура – свойство» на основе уже более углубленного описания структуры.

При анализе взаимосвязи «структура – биологическая активность» в качестве дескрипторов структуры часто используются различные молекулярные физико-химические свойства или экспериментальные параметры, полученные различными физическими методами.

2.8. КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РАСЧЕТОВ ДЕСКРИПТОРОВ

В настоящее время рынок компьютерных программ для химии вообще и для молекулярного дизайна в частности насыщен всевозможными программными продуктами. Поэтому, чтобы быть конкурентноспособной, каждая новая программа должна иметь элементы очевидной новизны или явные преимущества по сравнению с другими.

При расчете и использовании теоретических дескрипторов в рамках концепции линейных соотношений свободной энергии какое-либо свойство описывается регрессионными уравнениями, содержащими в качестве независимых переменных дескрипторы, связанные со стерическими взаимодействиями, поляризуемостью и водородной связью. Для количественной оценки стерических взаимодействий используют значения молекулярных ван-дер-ваальсовых объемов $V_{\text{мс}}$. Дескриптор, называемый индексом поляризуемости (π_1), рассчитывается как поляризуемость, деленная на объем. При расчете водородной связи авторы выделяют две составляющие – кислотную и основную. Каждая из составляющих, в свою очередь, делится на ковалентную и электростатическую части. Принимается, что ковалентный вклад определяется энергией высшей занятой молекулярной орбитали (HOMO). Электростатический вклад в основность характеризуется величиной наибольшего формально отрицательного заряда (q_-) в молекуле (предполагается, что наиболее отрицательно заряженный атом должен иметь наибольшее взаимодействие с протоном соседней молекулы). Ковалентная часть кислотной составляющей (ϵ_a) характеризуется энергией низшей незанятой молекулярной орбитали (берется разность энергий LUMO для соединения и HOMO для воды, результат делится на сто). Вклад электростатической части в кислотность определяется зарядом наиболее положительно заряженного атома водорода в молекуле (q_+).

MOLSURF – генератор химических дескрипторов для QSAR. Эта программа имеет три отличительных качества.

Предполагается, что пользователь предпочитает описывать молекулы не квантово-химическими (HOMO, LUMO, электростатический потенциал, силовые поля и т.д.), а химическими терминами – водородные связи, нуклеофилы, электрофилы, основания, кислоты, гидрофобность, поляризуемость, π -взаимодействия и т. д. Поэтому программа MOLSURF рассчитывает дескрипторы, связанные с указанными химическими понятиями.

Программа базируется на корреляциях рассчитываемых значений дескрипторов с экспериментальными данными.

Программа отдает предпочтение дескрипторам заместителей, по сравнению с молекулярными дескрипторами, поскольку первые более точ-

отражают изменение свойств при изменении структуры и можно более точно рассчитать их значения.

Указанный подход был применен к описанию свойств и биологической активности химических соединений и дал формально неплохие результаты. Тем не менее, в данном случае использована упрощенная физическая модель. Кроме того, подобные многопараметрические регрессионные уравнения при небольших обучающих выборках могут привести к неверным результатам.

В настоящее время наиболее распространенной компьютерной программой, с помощью которой проводятся расчеты энергий межмолекулярных взаимодействий и используются соответствующие дескрипторы для установления взаимосвязи структура-свойство, является программа CoMFA (comparative molecular field analysis).

Первоначальными рассчитываемыми параметрами являются энергии стерических и электростатических взаимодействий между рассматриваемым соединением и пробным атомом, «размещаемым» в различных узлах правильной трехмерной решетки. Размер этой решетки должен быть достаточно большим, чтобы в ней могла поместиться самая большая молекула рассматриваемой обучающей выборки. Размер ячейки такой решетки обычно принимается равным 2.0 Å, а иногда и 1.0 Å (чем меньше размер решетки, тем больше число дескрипторов и время их расчета). В качестве пробного атома сначала использовался sp^3 -гибридизованный атом углерода с зарядом +1.0, а затем различные атомы и группы. Очевидно, что в результате таких расчетов получается чрезвычайно большое число дескрипторов, во много раз превышающее число соединений обучающей выборки. При этом большая часть этих дескрипторов коррелируют друг с другом. В этих условиях создание устойчивой модели возможно лишь при использовании специальной процедуры. Метод PLS (partial least squares) позволяет отобрать ортогональные компоненты. В процессе создания устойчивых моделей число этих компонент можно оптимизировать, рассчитав коэффициенты корреляции для предсказательных моделей, получаемых процедурой cross-validation.

В течение десяти последних лет программа CoMFA постоянно совершенствовалась. Программа использовалась для изучения многих типов биологической активности различных соединений, например, структур фосфорных лигандов и их стерических и электронных эффектов, структур разнообразных соединений и их ингибирующей активности, стероидных ингибиторов, мелатониновых репепторных лигандов, кальциевых блокаторов.

Однако она не лишена недостатков. Например, до последнего времени не рассчитывала значения энергий водородных связей, играющих определяющую роль во многих биологических процессах. Кроме того, прак-

тически невозможно на основе параметров, выступающих в качестве независимых переменных в конечном регрессионном уравнении, построить какую-либо содержательную физическую модель взаимосвязи «структура – свойство», поскольку эти переменные представляют линейную комбинацию многих тысяч дескрипторов. К недостаткам программы необходимо отнести также невозможность ее использования владельцами персональных компьютеров.

Определенное сходство с CoMFA имеет программа **GRID**, в которой также используются различные по природе атомы и функциональные группировки в качестве пробных атомов для оценки межмолекулярных взаимодействий с исследуемыми макромолекулами, «помещенными» в трехмерную решетку. Данная программа, в отличие от CoMFA, учитывает не только стерические и электростатические взаимодействия, но и водородные связи (E_{hb}). Вначале для этого использовалась направленно-зависимая 6-4-функция с широким энергетическим минимумом.

В основе прогноза спектров биологической активности в системе PASS (<http://www.ibmh.msk.su/PASS/default.htm>) лежит традиционная гипотеза SAR/QSAR/QSPR/Molecular Modelling:

Активность = Функция (Структура молекулы).

Задача прогноза биологической активности в такой постановке сводится к проблеме построения решающего алгоритма.

Выбор оптимального алгоритма прогноза биологической активности среди разнообразных классов и разновидностей оценок возможности проявления активности прогнозируемых химических свойств (ХС) выполнен с использованием скользящего контроля с исключением по одному и по два и случайного разбиения обучающей выборки на две независимые подвыборки на основе разработанных нами критериев максимальной ошибки прогноза (MEP) и инвариантной точности прогноза (IAP).

Представление результатов прогноза в системе PASS выполняется в виде двух оценок по каждой прогнозируемой активности, которые по своему построению являются оценками вероятности ошибок 1-го и 2-го рода, но могут интерпретироваться и как вероятности принадлежности к классам активных и неактивных ХС. Это предоставляет пользователю ясные возможности для решения разнообразных практических задач.

Компьютерная программа PASS позволяет предсказывать по структурной формуле соединения свыше 700 эффектов и механизмов действия с точностью ~85% при скользящем контроле с исключением по одному. Прогноз выполняется на основе анализа взаимосвязей «структура – активность», проведенного для более чем 43000 веществ обучающей выборки с известной биологической активностью.

Данная программа является наиболее доступной для пользователей, поэтому часто применяется химиками, занимающимися органическим

синтезом с целью предварительной оценки биологических свойств вновь синтезированных соединений.

Органический синтез осуществляется как с целью поиска структурно новых соединений с заданными фармакологическими свойствами, так и аналогов уже известных, но обладающих новым набором фармакологических свойств. Поэтому в процессе выполнения эксперимента синтезируется не одно, а ряд структурно-похожих соединений, например, содержащих какую-то определенную функциональную группу.

Оценив с помощью программы PASS спектр предполагаемых видов биологических активностей этих соединений, можно заранее спланировать эксперимент.

Одновременно можно решить и другую задачу выявить закономерности появления у них тех или иных биологических свойств в зависимости от изменения структуры. Для ее решения необходим большой набор соединений, являющихся структурными аналогами.

В качестве примера с использованием программы PASS был рассчитан спектр предполагаемых активностей амидов сульфаниловой и бензолсульфокислоты, а также некоторых N-азолидов бензолсульфокислоты, которые можно рассматривать в качестве их структурных аналогов. Наличие сульфонамидного фрагмента в структурах этих соединений позволило предположить совпадение основных и появления других видов биологических активностей.

Проведенные расчеты показали возможное наличие у N-азолидов бензолсульфокислоты различных видов antiviral свойств, как характерных для белого стрептоцита (амида сульфаниловой кислоты) и амида бензолсульфокислоты, так и качественно новых, отсутствующих у последних.

Известно, что сульфаниламидные и сульфонамидные препараты, к которым относится белый стрептоцит и амид бензолсульфокислоты при введении в организм проявляет ряд побочных действий. Это связано с наличием у них токсических свойств (расчеты подтвердили вероятность проявления ими токсического и эмбриотоксического эффекта, а у амида бензолсульфокислоты и тератогенность), что значительно увеличивает риск поражения здоровых клеток и вызывает обострение хронических заболеваний.

Для того, чтобы оценить вклад в проявление antiviral свойств в N-азолидах исходных азолов для них также были сделаны соответствующие расчеты. Для имидазола, 1,2,4-триазола, бензимидазола и бензтриазола характерны качественно другие наборы antiviral свойств за исключением ингибиторности, вероятность наличия которых не предсказывалась лишь у 1,2,4-триазола, в то время как у бензотриазола этот показатель даже выше, чем у стрептоцита и амида бензолсульфокислоты.

Таким образом, изменяя структуру молекулы можно получить информацию о возможных видах биологических активностей соединения. Но для того, чтобы оценить их степень токсичности с целью сравнения друг с другом по отношению к различным видам живых организмов необходимы дополнительные исследования

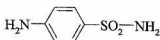
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филёнок О.В. Водная токсикология. Черноголовка, 1988. С.155.
2. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. Т.1-2. М.: Медицина, 1989.
3. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер. Человек и противокислительные вещества. Л.: Наука, 1985.
4. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1974.
5. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. Основы биохимии. Т.1-III. М.: Мир, 1981.
6. Хмельницкий Г.Н., Лактионов В.Н., Полоз Д.Д. Ветеринарная токсикология. М.: ВО «Агропромиздат», 1987.
7. Стьюпер Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М.: Мир, 1986.
8. Раевский О.А. // Рос. хим. журн. 1995. №39. С.109-120.
9. Раевский О.А. // Успехи химии. 1999. Т.68. № 6. С. 555-575.
10. Раевский О.А. // Успехи химии. 1988. Т.LVII. № 9. С. 1565-1585.
11. Раевский О.А., Авидон В.В., Новиков В.П. //Хим.-фарм. журнал. 1982. Т.16. С.968-971.
12. Раевский О.А., Новиков В.П. // Хим.-фарм. журнал. 1982. Т.16. С.583-586.
13. Соловьев В.П., Внук Е.А., Раевский О.А. // Координац. химия. Т.14. № 10. С.1372-1376.
14. Скворцова М.И., Федяев К.С., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефи-ров Н.С. // Доклады Академии наук. 2002. Т.382. № 5. С.645-648.
15. Артеменко Н.В., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. // Доклады Акаде-мии наук. 2001. Т.381. № 2. С.203-206.
16. Артеменко Н.В., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. // Док-лады Академии наук. 2002. Т.383. № 6. С.771-773.
17. Артеменко Н.В., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. // Из-вестия Академии наук. 2003. № 1. С.19-28.
18. Антипин И.С., Арсланов Н.А., Палюлин В.А., Коновалов А.И., Зе-филов Н.С. // Доклады Академии наук. 1991. Т.316. № 4. С.829-835.
19. Потемкин В.А., Арсламбеков Р.М., Барташевич Е.В., Гришина М.А., Белик А.В., Перспикаче С., Гуччионе С. // Журн. структурной хи-мии. 2002. Т.43. № 6. С.1126-1130.
20. Погребняк А.В., Оганесян Э.Т., Глушко А.А. // ЖОХ. 2002. Т.38. Вып. 11. С.1618-1629.
21. Батов Д.В., Королёв В.П. // ЖОХ.1988. Т.58. №9. С.2081-2098.
22. Гальберштам Н.М., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. // Доклады Академии наук. 2002. Т.384. №2. С.202-205.

23. Овчинников В.В., Сафина Ю.Г., Черкасов Р.А., Пудовик А.Н. / ЖОХ.1988. Т.58. № 9. С.2081-2098.
24. Лекомцев А.С., Чернышёв И.В. // Журнал структурной химии. 2001. Т.41. № 2. С.375-378.
25. Набавич В.М., Дмитриков В.П. // Успехи химии. 1993. Т.62. Вып.1. С.27-39.
26. Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефирова Н.С. // Успехи химии. 1988. Т.57. Вып.3. С.337-365.
27. Круглов В.В., Борисов В.В. Искусственные нейронные сети. Теория и практика. М.: Горячая линия – Телеком, 2001.
28. Финкельштейн Е.Е., Курбатова С.В., Колосова Е.А. // Вестник СамГУ. 2002. № 4 (26).
29. Шкроб А. // Компьютерра. 2001. № 21.
30. Poroikov V., Filimonov D. 2001. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads // *Rational Approaches to Drug Design*, Eds. H.-D. Holtje, W.Sippl, Prous Science. Barcelona. P.403-407.
31. Пороиков В.В., Филимонов Д.А. 2001. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. М.: Иридиум-пресс. Т.1. С.123-129.
32. Пороиков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России. 1999. № 2. С.8-12.
33. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V., Lagunin A.A., Kos A. 2000. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds. *J.Chem.Inf.Comput. Sci.* 2000. 40 (6). P. 1349-1355.
34. Geronikaki A., Poroikov V., Hadjipavlou-Litina D., et al. Computer aided predicting the biological activity spectra and experimental testing of new thiazole derivatives. *Quant. Struct.-Activ. Relationships*. 1999. 18 (1). P. 16-25.
35. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Пороиков В.В. Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений. Хим.-фарм. Журнал. 1998. 32 (12). С. 32-39.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для белого стрептоцида**



20 Substructure descriptors; 0 new.
Exclude structure with activities:

Antibacterial
Embryotoxic
Teratogen
Toxic

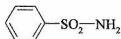
79 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,951	0,002	<i>Antiprotozoal (Toxoplasma)</i>
0,869	0,003	<i>Antiviral (trachoma)</i>
0,860	0,006	Cardiovascular analeptic
0,855	0,006	Prostatic (benign) hyperplasia treatment
0,823	0,019	Apoptosis agonist
0,766	0,004	Diuretic
0,765	0,019	Antiepileptic
0,748	0,007	Ophthalmic drug
0,690	0,003	Diuretic inhibitor
0,697	0,013	Ovulation inhibitor
0,698	0,029	Oxidoreductase inhibitor
0,622	0,002	Saluretic
0,621	0,006	Antiglaucomic
0,629	0,029	Antiarthritic
0,601	0,002	Electrolyte absorption antagonist
0,581	0,007	Dihydropteroate synthase inhibitor
0,577	0,004	Para amino benzoic acid antagonist
0,622	0,056	<i>Antiviral (herpes)</i>
0,568	0,004	Dopamine D4 agonist
0,570	0,007	Cyclooxygenase inhibitor
0,577	0,021	<i>Antihypertensive</i>

0,549	0,023	Prostaglandin H2 antagonist
0,539	0,021	Antiviral (influenza)
0,585	0,075	Lysase inhibitor
0,617	0,108	Convulsant
0,509	0,043	Gonadotropin antagonist
0,452	0,006	Uric acid diuretic
0,442	0,004	<i>Sulfonylureas</i>
0,463	0,030	Prostaglandin E1 antagonist
0,481	0,051	Anticonvulsant
0,444	0,038	Antiinflammatory, intestinal
0,409	0,003	Electrolyte absorption agonist
0,419	0,024	Loop diuretic
0,434	0,038	Urinary incontinence treatment
0,492	0,105	Antiviral (picornavirus)
0,416	0,030	Antimycobacterial
0,380	0,004	Cyclooxygenase 2 inhibitor
0,392	0,016	Phosphodiesterase II inhibitor
0,398	0,025	Antituberculosic
0,447	0,078	<i>Toxic</i>
0,375	0,013	Antiprotozoal (Coccidial)
0,384	0,028	Carcinogenic
0,413	0,058	<i>Embryotoxic</i>
0,386	0,033	<i>Antiprotozoal</i>
0,383	0,032	Platelet antagonist
0,445	0,102	Spermicide
0,349	0,007	Factor Xa inhibitor
0,337	0,006	Hypoglycemic
0,385	0,056	Antiinfective
0,376	0,053	Anticoagulant
0,403	0,083	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,413	0,097	Platelet adhesion inhibitor
0,335	0,023	Ribonucleoside triphosphate reductase inhibitor
0,385	0,075	Cannabinoid receptor antagonist
0,444	0,133	Antinephritic

0,311	0,002	Carbonic anhydrase inhibitor
0,315	0,008	Antileprosy
0,375	0,074	Antiviral (adenovirus)
0,334	0,040	Antitrypanosomal
0,341	0,056	5 Hydroxytryptamine 6 antagonist
0,304	0,032	Antibacterial
0,307	0,036	Antiviral (hepatitis C)
0,309	0,038	Non-steroidal antiinflammatory agent
0,477	0,207	Neuroprotector
0,382	0,146	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,377	0,147	Angiogenesis inhibitor
0,322	0,100	Antiviral
0,304	0,109	Antischistosomal
0,301	0,143	HCV NS3 protease inhibitor
0,330	0,175	Neurotransmitter antagonist
0,316	0,167	Antiinflammatory
0,335	0,206	Steroid synthesis inhibitor
0,324	0,205	Corneal wound healing stimulator
0,351	0,253	Vasodilator, renal
0,343	0,248	Cystic fibrosis treatment
0,325	0,240	Platelet aggregation stimulant
0,324	0,297	Interleukin agonist
0,300	0,376	Tyrosine phosphatase inhibitor
0,303	0,443	Antidiarrheal

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для амида бензолсульфокислоты**



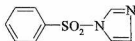
15 Substructure descriptors; 0 new.
73 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,944	0,002	<i>Antiprotozoal (Toxoplasma)</i>
0,928	0,004	Prostatic (benign) hyperplasia treatment
0,882	0,003	<i>Antiviral (trachoma)</i>
0,859	0,003	Diuretic
0,853	0,011	Apoptosis agonist
0,828	0,005	Ophthalmic drug
0,823	0,007	<i>Antihypertensive</i>
0,785	0,002	Diuretic inhibitor
0,780	0,013	Cardiovascular analeptic
0,758	0,006	Cyclooxygenase inhibitor
0,742	0,011	Antiarthritic
0,733	0,004	Antiglaucomic
0,726	0,002	Electrolyte absorption antagonist
0,694	0,001	Saluretic
0,704	0,012	Ovulation inhibitor
0,668	0,003	Dopamine D4 agonist
0,664	0,007	Prostaglandin H2 antagonist
0,657	0,010	Prostaglandin E1 antagonist
0,698	0,055	Convulsant
0,672	0,030	Antiepileptic
0,676	0,038	Oxidoreductase inhibitor
0,638	0,048	<i>Antiviral (herpes)</i>
0,591	0,012	Gonadotropin antagonist
0,630	0,058	Pulmonary hypertension treatment
0,562	0,002	Cyclooxygenase 2 inhibitor

0,558	0,026	Spermicide
0,532	0,008	Dihydropteroate synthase inhibitor
0,543	0,022	Urinary incontinence treatment
0,522	0,004	Uric acid diuretic
0,511	0,005	Factor Xa inhibitor
0,549	0,048	Angiogenesis inhibitor
0,502	0,002	Electrolyte absorption agonist
0,510	0,019	Anticoagulant
0,493	0,010	Loop diuretic
0,509	0,029	Platelet adhesion inhibitor
0,491	0,022	5 Hydroxytryptamine 6 antagonist
0,510	0,042	Anticonvulsant
0,442	0,001	Carbonic anhydrase inhibitor
0,420	0,005	<i>Sulfonylureas</i>
0,428	0,019	Non-steroidal antiinflammatory agent
0,415	0,012	Thromboxane A2 antagonist
0,408	0,006	Para amino benzoic acid antagonist
0,448	0,051	HCV NS3 protease inhibitor
0,411	0,015	Metalloproteinase-2 inhibitor
0,448	0,086	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,419	0,075	Antiviral (influenza)
0,348	0,006	Hypoglycemic
0,400	0,063	<i>Embryotoxic</i>
0,344	0,010	Alpha 1a adrenoreceptor antagonist
0,424	0,092	<i>Toxic</i>
0,423	0,094	Antiinflammatory
0,457	0,131	Vasodilator, renal
0,388	0,068	Anorexic
0,329	0,021	Antiviral (hepatitis C)
0,321	0,023	Alpha 1 adrenoreceptor antagonist
0,300	0,006	Cyclin-dependent kinase inhibitor
0,349	0,065	Uricosuric
0,309	0,048	Neuropeptide Y antagonist
0,309	0,048	Neuropeptide antagonist

0,334	0,074	Microtubule formation stimulant
0,447	0,190	Tyrosine phosphatase inhibitor
0,303	0,051	Phosphodiesterase II inhibitor
0,367	0,117	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,307	0,059	Antituberculosic
0,347	0,104	Antiinflammatory, intestinal
0,383	0,167	Thromboxane B2 antagonist
0,316	0,123	<i>Teratogen</i>
0,310	0,161	Prostaglandin antagonist
0,397	0,251	Myocardial ischemia treatment
0,354	0,214	Cystic fibrosis treatment
0,311	0,194	Adenylate cyclase inhibitor
0,394	0,282	Neuroprotector
0,343	0,234	Tocolytic

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для имидазолида бензолсульфокислоты**



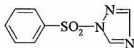
22 Substructure descriptors; 2 new.
74 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,880	0,006	Cardiovascular analeptic
0,756	0,005	2,3 Oxidosqualene lanosterol cyclase inhibitor
0,764	0,019	Lipid metabolism regulator
0,740	0,014	Oxidoreductase inhibitor
0,722	0,011	Male reproductive disfunction treatment
0,693	0,007	Thromboxane B2 antagonist
0,685	0,008	Tocolytic
0,674	0,006	Antinephritic
0,674	0,006	Phosphodiesterase inhibitor
0,601	0,004	Phosphodiesterase II inhibitor
0,621	0,031	Antiarthritic
0,611	0,022	Respiratory distress syndrome treatment
0,585	0,012	Antiosteoporotic
0,596	0,033	Factor VIIa inhibitor
0,590	0,036	Corneal wound healing stimulator
0,567	0,013	Bone diseases treatment
0,549	0,027	Restenosis treatment
0,520	0,006	VLA antagonist
0,515	0,005	Phosphodiesterase V inhibitor
0,496	0,004	Sulfonylureas
0,504	0,034	<i>Antihypertensive</i>
0,487	0,020	Lanosterol 14 alpha demethylase inhibitor
0,485	0,022	Uricosuric
0,482	0,025	Potassium channel antagonist
0,549	0,103	Myocardial ischemia treatment

0,497	0,059	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,437	0,009	Thromboxane A2 antagonist
0,433	0,015	Antidiabetic symptomatic
0,436	0,020	Loop diuretic
0,408	0,003	Cyclic GMP antagonist
0,432	0,035	Anticoagulant
0,403	0,007	Oxytocin antagonist
0,448	0,053	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,436	0,049	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,443	0,057	Cognition disorders treatment
0,423	0,045	<i>Antiprotozoal (Toxoplasma)</i>
0,405	0,036	Antidiabetic
0,459	0,090	Acetylcholine M2 receptor agonist
0,455	0,092	Angiogenesis inhibitor
0,527	0,165	Neuroprotector
0,417	0,068	Antithrombotic
0,371	0,024	Tumour necrosis factor antagonist
0,359	0,014	Cytochrome P450 inhibitor
0,356	0,013	Diuretic inhibitor
0,346	0,007	Uterine relaxant
0,403	0,071	Rhinitis treatment
0,338	0,006	Phosphodiesterase IV inhibitor
0,419	0,087	Gout treatment
0,357	0,026	Signal transduction pathways inhibitor
0,425	0,096	Vasodilator, cerebral
0,451	0,122	Acetylcholine release stimulant
0,421	0,103	Psychostimulant
0,400	0,099	Lipoprotein lipase inhibitor
0,302	0,006	Matrix metalloproteinase inhibitor
0,385	0,095	Radiosensitizer
0,346	0,060	Analeptic
0,505	0,222	Apoptosis agonist
0,440	0,164	Nootropic
0,440	0,169	Antiviral (picornavirus)

0,397	0,131	Interleukin 1 antagonist
0,337	0,072	Antifungal
0,352	0,138	Ophthalmic drug
0,382	0,181	Interleukin antagonist
0,306	0,123	Vasodilator
0,310	0,147	Antianginal
0,340	0,201	Histamine N-methyltransferase inhibitor
0,345	0,206	Sickle-cell anemia treatment
0,377	0,298	Antidiarrheal
0,345	0,297	Antacid
0,367	0,328	Multiple sclerosis treatment
0,302	0,283	Antiseborrheic
0,301	0,334	Melanin inhibitor
0,332	0,372	Autoimmune disorders treatment
0,322	0,501	<i>Antiviral (herpes)</i>

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для триазолида бензолсульфокислоты**

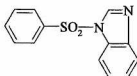


21 Substructure descriptors; 2 new.
38 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,732	0,020	Cardiovascular analeptic
0,658	0,016	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,665	0,026	RNA polymerase RNA directed inhibitor
0,660	0,022	Antiarthritic
0,606	0,008	Antifungal
0,559	0,008	Lanosterol 14 alpha demethylase inhibitor
0,557	0,023	Antinephritic
0,526	0,005	Phosphodiesterase II inhibitor
0,548	0,040	Tocolytic
0,492	0,046	Steroid synthesis inhibitor
0,433	0,008	Cytochrome P450 inhibitor
0,428	0,031	Contraceptive
0,363	0,006	Sulfonylureas
0,361	0,007	Progesterone agonist
0,432	0,089	GABA A receptor antagonist
0,382	0,042	Ligase inhibitor
0,362	0,021	2,3 Oxidosqualene lanosterol cyclase inhibitor
0,336	0,007	Phosphodiesterase V inhibitor
0,429	0,101	Thromboxane B2 antagonist
0,393	0,071	Antiallergic
0,326	0,005	Cyclic GMP antagonist
0,361	0,046	Antiosteoporotic
0,367	0,061	Antiprotozoal (Toxoplasma)
0,308	0,028	Diuretic inhibitor

0,477	0,198	Oxidoreductase inhibitor
0,371	0,114	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,324	0,069	Prostaglandin E1 antagonist
0,317	0,063	Bone diseases treatment
0,368	0,124	Lipoprotein lipase inhibitor
0,317	0,081	Loop diuretic
0,374	0,150	Corneal wound healing stimulator
0,374	0,153	Male reproductive disfunction treatment
0,344	0,208	Interleukin 1 antagonist
0,347	0,261	Vasodilator, renal
0,358	0,283	<i>Antiviral (picornavirus)</i>
0,348	0,289	Antacid
0,302	0,275	Interleukin antagonist
0,339	0,315	Tyrosine phosphatase inhibitor

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для бензимидазолида бензилсульфокислоты**



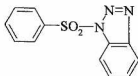
22 Substructure descriptors; 1 new.
61 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,855	0,007	Cardiovascular analeptic
0,677	0,006	Antiviral (picornavirus)
0,680	0,016	Male reproductive disfunction treatment
0,628	0,003	Phosphodiesterase II inhibitor
0,631	0,007	2,3 Oxidosqualene lanosterol cyclase inhibitor
0,629	0,017	Tocolytic
0,628	0,017	Respiratory distress syndrome treatment
0,602	0,010	Antinephritic
0,597	0,007	Phosphodiesterase inhibitor
0,635	0,062	Oxidoreductase inhibitor
0,590	0,040	Antiarthritic
0,541	0,021	Antiviral
0,521	0,018	Antiosteoporotic
0,509	0,007	Antiviral (hepatitis)
0,507	0,005	Uterine relaxant
0,502	0,004	Sulfonylureas
0,503	0,005	Phosphodiesterase V inhibitor
0,497	0,006	VLA antagonist
0,487	0,009	Antidiabetic symptomatic
0,466	0,005	Oxytocin antagonist
0,466	0,005	Antiviral (hepatitis C)
0,496	0,043	Restenosis treatment
0,470	0,021	Bone diseases treatment

0,480	0,037	Rhinitis treatment
0,494	0,066	Corneal wound healing stimulator
0,468	0,045	<i>Antihypertensive</i>
0,460	0,046	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,438	0,027	Antidiabetic
0,403	0,003	Cyclic GMP antagonist
0,432	0,033	Uricosuric
0,469	0,102	Histamine N-methyltransferase inhibitor
0,384	0,021	Tumour necrosis factor antagonist
0,397	0,039	5 Hydroxytryptamine 6 antagonist
0,390	0,034	Loop diuretic
0,369	0,021	Thromboxane A2 antagonist
0,359	0,013	Diuretic inhibitor
0,437	0,093	Interleukin 1 antagonist
0,389	0,056	Factor VIIa inhibitor
0,390	0,059	Potassium channel antagonist
0,307	0,005	HCV serine protease inhibitor
0,427	0,128	Interleukin antagonist
0,361	0,063	<i>Antiprotozoal (Toxoplasma)</i>
0,400	0,103	GABA A receptor antagonist
0,364	0,079	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,410	0,127	Thromboxane B2 antagonist
0,389	0,107	Lipoprotein lipase inhibitor
0,331	0,066	Prostaglandin E1 antagonist
0,435	0,187	Lipid metabolism regulator
0,461	0,220	Neuroprotector
0,435	0,217	Myocardial ischemia treatment
0,305	0,088	Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor
0,368	0,154	Angiogenesis inhibitor
0,371	0,158	Interferon alpha agonist
0,324	0,125	Cognition disorders treatment
0,352	0,184	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,333	0,182	Gout treatment
0,401	0,267	Arrhythmogenic

0,396	0,288	Multiple sclerosis treatment
0,343	0,248	Cystic fibrosis treatment
0,387	0,361	Antiviral (<i>herpes</i>)
0,322	0,318	Nootropic

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для бензотриазолида бензолсульфокислоты**



21 Substructure descriptors; 3 new.
36 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,833	0,007	Cardiovascular analeptic
0,808	0,003	Ligase inhibitor
0,736	0,008	Antiallergic
0,688	0,017	Antiarthritic
0,638	0,020	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,647	0,029	RNA polymerase RNA directed inhibitor
0,547	0,028	Antinephritic
0,546	0,041	Tocolytic
0,477	0,007	Phosphodiesterase II inhibitor
0,452	0,007	Cytochrome P450 inhibitor
0,464	0,021	Renal disease treatment
0,431	0,005	<i>Sulfonylureas</i>
0,405	0,006	Progesterone agonist
0,403	0,015	Antitrypanosomal
0,423	0,038	Prostaglandin E1 antagonist
0,388	0,023	DNA directed RNA polymerase inhibitor
0,408	0,048	<i>Antiprotozoal (Toxoplasma)</i>
0,338	0,005	Cyclic GMP antagonist
0,374	0,041	Contraceptive
0,344	0,012	VLA antagonist
0,350	0,023	2,3 Oxidosqualene lanosterol cyclase inhibitor
0,313	0,005	Quisqualate antagonist
0,489	0,187	Oxidoreductase inhibitor

0,309	0,009	Phosphodiesterase V inhibitor
0,311	0,026	Diuretic inhibitor
0,328	0,058	Bone diseases treatment
0,334	0,066	Loop diuretic
0,307	0,070	5 Hydroxytryptamine 6 antagonist
0,339	0,107	Prostaglandin H2 antagonist
0,418	0,219	Tyrosine phosphatase inhibitor
0,359	0,167	Male reproductive dysfunction treatment
0,357	0,166	Corneal wound healing stimulator
0,376	0,203	Respiratory distress syndrome treatment
0,379	0,251	<i>Antiviral (picornavirus)</i>
0,302	0,182	Antiinflammatory
0,301	0,203	Antineurotic

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для имидазола**



14 Substructure descriptors; 0 new.
121 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,847	0,005	Alpha 1 adrenoreceptor agonist
0,802	0,005	Thromboxane B2 antagonist
0,714	0,006	Signal transduction pathways inhibitor
0,725	0,018	Oxidoreductase inhibitor
0,713	0,008	Psychostimulant
0,755	0,054	Apoptosis agonist
0,694	0,008	Restenosis treatment
0,699	0,026	Chemoprotective
0,680	0,008	Interleukin antagonist
0,663	0,002	Histamine H3 receptor antagonist
0,657	0,001	Histamine H3 receptor agonist
0,646	0,014	Acetylcholine M2 receptor agonist
0,619	0,002	Histamine agonist
0,620	0,005	Alpha adrenoreceptor agonist
0,627	0,013	Cognition disorders treatment
0,614	0,004	Alpha 2 adrenoreceptor agonist
0,611	0,005	Cytochrome P450 inhibitor
0,612	0,011	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,644	0,044	Nootropic
0,640	0,054	Sickle-cell anemia treatment
0,591	0,014	Cyclic AMP agonist
0,581	0,007	Sleep disorders treatment
0,579	0,008	Endometriosis treatment
0,609	0,039	Antiepileptic
0,590	0,025	Melanin inhibitor

0,565	0,007	Alpha 2 adrenoreceptor antagonist
0,593	0,037	Histamine N-methyltransferase inhibitor
0,561	0,007	Somatostatin antagonist
0,569	0,018	Antinephritic
0,560	0,012	Vasodilator, cerebral
0,554	0,009	Lanosterol 14 alpha demethylase inhibitor
0,586	0,043	Antileishmanial
0,582	0,050	Antidiarrheal
0,561	0,030	Acetylcholine release stimulant
0,534	0,006	Thromboxane synthase inhibitor
0,597	0,071	Antiviral (herpes)
0,546	0,025	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,537	0,017	Radiosensitizer
0,556	0,044	Corneal wound healing stimulator
0,529	0,025	Rhinitis treatment
0,507	0,005	Prostate cancer treatment
0,540	0,042	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,512	0,018	Antipyretic
0,504	0,029	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,491	0,023	Leukopoiesis inhibitor
0,487	0,022	Uricosuric
0,526	0,066	Nucleotide metabolism regulator
0,495	0,037	Antihypertensive
0,499	0,042	Hypertensive
0,450	0,005	17 Alpha hydroxylase/C17-20 lyase inhibitor
0,472	0,027	Antialcoholic
0,493	0,049	Ophthalmic drug
0,449	0,014	Insulinotropin antagonist
0,436	0,003	Histamine H2 receptor agonist
0,452	0,019	Histamine antagonist
0,470	0,049	Gout treatment
0,490	0,074	Tocolytic
0,423	0,007	Cyclic AMP modulator
0,418	0,002	Histidine decarboxylase inhibitor

0,417	0,007	5 Hydroxytryptamine 3 agonist
0,478	0,071	Antineoplastic
0,413	0,009	Antitrichomonal
0,468	0,072	Interleukin 1 antagonist
0,411	0,027	Antihistaminic
0,408	0,027	Bronchodilator
0,467	0,089	Male reproductive dysfunction treatment
0,382	0,005	Aromatase inhibitor
0,435	0,062	Spasmogenic
0,382	0,014	Anti-Helicobacter pylori
0,452	0,087	Antacid
0,428	0,064	Radioprotector
0,381	0,025	Antiglaucomic
0,426	0,070	Natural killer cell stimulant
0,353	0,006	P38 kinase inhibitor
0,403	0,056	Antiulcerative
0,382	0,039	Cardioprotectant
0,391	0,054	<i>Antiviral (poxvirus)</i>
0,355	0,021	Gastric antisecretory
0,512	0,178	Neuroprotector
0,360	0,031	GABA A receptor agonist
0,333	0,006	Farnesyltransferase inhibitor
0,433	0,109	Cytokine modulator
0,326	0,005	Sterol demethylase inhibitor
0,324	0,005	Dopamine beta hydroxylase inhibitor
0,362	0,044	Parathyroid hormone antagonist
0,326	0,010	Xanthine oxidase inhibitor
0,353	0,038	Antimigraine
0,453	0,139	Calmodulin antagonist
0,467	0,155	Lipid metabolism regulator
0,330	0,020	Phosphodiesterase inhibitor
0,335	0,026	Adrenergic
0,319	0,011	MAP kinase inhibitor
0,427	0,120	Antipruritic

0,322	0,020	Parathyroid hormone
0,356	0,059	Protein kinase stimulant
0,397	0,104	GABA A receptor antagonist
0,346	0,053	Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor
0,310	0,023	Glucagon receptor antagonist
0,415	0,135	Antipruritic, allergic
0,340	0,067	Ligase inhibitor
0,339	0,088	Cardiotonic
0,317	0,077	Lipotropic
0,305	0,079	Thymidine kinase inhibitor
0,434	0,213	Cardiotoxic
0,305	0,090	Antifungal
0,347	0,147	Alcohol dehydrogenase inhibitor
0,305	0,109	Calcium regulator
0,431	0,236	Antihypoxic
0,308	0,115	5 Hydroxytryptamine 2B agonist
0,316	0,130	Antiseptic
0,343	0,159	Antiasthmatic
0,323	0,144	Insulin promoter
0,330	0,160	Lipoprotein lipase inhibitor
0,351	0,220	Histamine release stimulant
0,348	0,224	Lysase inhibitor
0,304	0,213	Immunosuppressant
0,306	0,231	Immunomodulator
0,330	0,260	Fibrinogen receptor antagonist
0,372	0,330	Membrane permeability inhibitor
0,306	0,265	Interferon alpha agonist
0,311	0,400	Superoxide dismutase stimulant

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для 1,2,4-триазола**



13 Substructure descriptors; 1 new.
35 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,883	0,005	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,785	0,005	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,760	0,004	Cystic fibrosis treatment
0,748	0,006	Histamine release inhibitor
0,744	0,006	Mediator release inhibitor
0,756	0,025	Tyrosine phosphatase inhibitor
0,669	0,003	17 Alpha hydroxylase/C17-20 lyase inhibitor
0,661	0,004	Leukotriene E4 antagonist
0,633	0,006	<i>Antibacterial</i>
0,683	0,090	Membrane integrity agonist
0,507	0,006	<i>Antibiotic</i>
0,555	0,060	Antiasthmatic
0,468	0,011	Cell wall synthesis inhibitor
0,458	0,011	Alcohol dehydrogenase inhibitor
0,476	0,041	Antiallergic
0,433	0,004	Xanthine oxidase inhibitor
0,489	0,077	Antinephritic
0,431	0,027	Ligase inhibitor
0,404	0,003	Beta lactamase inhibitor
0,446	0,046	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,388	0,030	Antiviral (HIV)
0,407	0,062	Leukopoiesis inhibitor
0,360	0,018	Anti-Helicobacter pylori
0,396	0,056	<i>Antiviral</i>

0,375	0,038	Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor
0,420	0,086	Gout treatment
0,361	0,046	Sweetener
0,366	0,057	Uricosuric
0,383	0,100	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,310	0,045	ATPase stimulant
0,365	0,161	Nucleotide metabolism regulator
0,356	0,170	Dependence treatment
0,302	0,155	Analgesic, non-opioid
0,321	0,190	Cannabinoid receptor antagonist
0,336	0,253	Thromboxane B2 antagonist

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для бензимидазола**



17 Substructure descriptors; 0 new.
139 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,826	0,004	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,810	0,006	Rhinitis treatment
0,833	0,033	Colony stimulating factor agonist
0,745	0,007	GABA A receptor antagonist
0,739	0,011	Nucleotide metabolism regulator
0,733	0,008	Antidiarrheal
0,743	0,064	Apoptosis agonist
0,700	0,030	Antiviral (herpes)
0,681	0,012	Histamine N-methyltransferase inhibitor
0,650	0,008	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,660	0,020	Antiviral (poxvirus)
0,671	0,049	Cardiotoxic
0,618	0,010	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,618	0,015	Restenosis treatment
0,614	0,014	Antiviral (picornavirus)
0,643	0,045	Membrane permeability inhibitor
0,609	0,016	Interleukin 1 antagonist
0,586	0,012	Leukopoiesis inhibitor
0,566	0,006	Cytochrome P450 inhibitor
0,646	0,087	Convulsant
0,575	0,017	Irritable Bowel syndrome treatment
0,570	0,013	5 Hydroxytryptamine 6 antagonist
0,582	0,028	Interleukin antagonist

0,564	0,015	<i>Antiviral (influenza)</i>
0,532	0,007	Alpha adrenoreceptor agonist
0,526	0,004	MAP kinase inhibitor
0,520	0,016	Uricosuric
0,601	0,107	Arrhythmogenic
0,527	0,042	Psychostimulant
0,521	0,041	GABA receptor antagonist
0,541	0,061	Antiepileptic
0,504	0,025	Antiviral
0,482	0,005	Alpha 2 adrenoreceptor agonist
0,541	0,065	Antiasthmatic
0,480	0,012	Sleep disorders treatment
0,481	0,016	Bronchodilator
0,508	0,044	Interferon alpha agonist
0,486	0,022	Cytostatic
0,517	0,054	Histamine release stimulant
0,532	0,070	Respiratory distress syndrome treatment
0,467	0,006	P38 MAP kinase inhibitor
0,579	0,124	Neuroprotector
0,491	0,039	Gout treatment
0,463	0,016	Alpha 1 adrenoreceptor agonist
0,457	0,014	GABA A receptor agonist
0,497	0,054	Cyclic AMP agonist
0,455	0,014	Insulinotropin antagonist
0,462	0,023	Antihelminthic (nematodes)
0,488	0,060	Growth factor antagonist
0,488	0,061	Melanin inhibitor
0,523	0,096	Nootropic
0,455	0,037	Antiulcerative
0,427	0,014	Protein kinase inhibitor
0,472	0,059	Thromboxane B2 antagonist
0,509	0,099	Chemoprotective
0,420	0,012	DNA topoisomerase inhibitor
0,416	0,011	Phosphodiesterase inhibitor

0,436	0,037	Protein kinase stimulant
0,409	0,012	Anti-Helicobacter pylori
0,510	0,115	Lysase inhibitor
0,458	0,064	Acute neurologic disorders treatment
0,418	0,025	Excitatory amino acid antagonist
0,414	0,025	Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor
0,418	0,030	Ligase inhibitor
0,398	0,015	Phosphodiesterase II inhibitor
0,397	0,019	Signal transduction pathways inhibitor
0,462	0,087	Acetylcholine M2 receptor agonist
0,397	0,025	Thymidine kinase inhibitor
0,399	0,028	Histamine antagonist
0,434	0,066	Natural killer cell stimulant
0,434	0,066	Adenylate cyclase inhibitor
0,488	0,122	Antileishmanial
0,437	0,079	Calcium channel agonist
0,359	0,004	HCV NS3-helicase inhibitor
0,372	0,018	S-adenosyl-L-methionine decarboxylase inhibitor
0,425	0,072	Antialcoholic
0,386	0,033	Antihistaminic
0,356	0,010	Benzodiazepine antagonist
0,350	0,012	Glucagon receptor antagonist
0,343	0,006	P38 kinase inhibitor
0,343	0,008	Epidermal growth factor receptor kinase inhibitor
0,355	0,021	Gastric antisecretory
0,438	0,108	Antacid
0,353	0,023	Growth stimulant
0,344	0,015	5 Hydroxytryptamine 3 agonist
0,363	0,035	Antimigraine
0,401	0,074	Cognition disorders treatment
0,344	0,018	Antiemetic
0,346	0,024	<i>Antiviral (hepatitis)</i>
0,401	0,081	Sedative
0,352	0,035	Somatostatin antagonist

0,315	0,004	Histamine agonist
0,318	0,012	Benzodiazepine agonist partial
0,359	0,055	Endometriosis treatment
0,413	0,109	Vasodilator, cerebral
0,419	0,119	Cytokine modulator
0,413	0,113	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
0,329	0,031	Diuretic
0,316	0,019	Alpha 2 adrenoreceptor antagonist
0,330	0,034	RNA directed DNA polymerase inhibitor
0,320	0,026	Antiviral (hepatitis C)
0,434	0,142	Acetylcholine M1 receptor antagonist
0,332	0,039	Tumour necrosis factor antagonist
0,315	0,030	Adrenergic
0,300	0,015	Xanthine oxidase inhibitor
0,389	0,108	Lipoprotein lipase inhibitor
0,372	0,093	Anticonvulsant
0,305	0,026	Interleukin 8 antagonist
0,343	0,077	Anxiolytic
0,314	0,050	Imidazoline II receptor agonist
0,426	0,163	Calmodulin antagonist
0,420	0,161	Acetylcholine release stimulant
0,394	0,136	Immunosuppressant
0,387	0,130	Interferon agonist
0,306	0,054	Gastrin inhibitor
0,377	0,133	T cell inhibitor
0,357	0,122	Antineoplastic
0,370	0,136	Antiischemic, cerebral
0,358	0,133	Benzodiazepine I receptor agonist
0,324	0,112	Vasodilator
0,326	0,125	Radioprotector
0,346	0,147	Septic shock treatment
0,359	0,165	Corneal wound healing stimulator
0,377	0,186	Tocolytic
0,344	0,155	Alcohol dehydrogenase inhibitor

0,306	0,125	<i>Antihypertensive</i>
0,324	0,150	Radiosensitizer
0,309	0,143	Lanosterol 14 alpha demethylase inhibitor
0,364	0,209	Interleukin agonist
0,352	0,200	Topoisomerase II inhibitor
0,376	0,230	Antinephritic
0,339	0,201	Immunomodulator
0,355	0,223	Neurotrophic factor
0,326	0,203	Angiogenesis inhibitor
0,320	0,220	Antiischemic
0,388	0,299	Multiple sclerosis treatment
0,336	0,274	Superoxide dismutase stimulant
0,322	0,314	Cystic fibrosis treatment
0,317	0,325	Vasodilator, renal

**Расчет предполагаемой биологической активности
по программе PASS
для бензотриазола**



16 Substructure descriptors; 0 new.
Exclude structure with activities:
Carcinogenic
Mutagenic

46 Possible activities at Pa > 30%

Pa	Pi	for Activity:
0,943	0,007	Antiasthmatic
0,914	0,004	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,895	0,003	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,876	0,007	Vasodilator, coronary
0,858	0,003	Ligase inhibitor
0,855	0,004	Dopamine D3 antagonist
0,839	0,005	Histamine release inhibitor
0,828	0,003	Leukotriene E4 antagonist
0,810	0,005	Mediator release inhibitor
0,811	0,007	Antiallergic
0,766	0,022	Tyrosine phosphatase inhibitor
0,731	0,006	Antiemetic
0,729	0,008	Antihypertensive
0,601	0,028	Vasodilator
0,569	0,005	Cytochrome P450 inhibitor
0,549	0,019	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,607	0,118	Membrane integrity agonist
0,547	0,059	Nucleotide metabolism regulator
0,485	0,005	Peristaltic stimulant
0,438	0,007	DNA directed RNA polymerase inhibitor
0,426	0,004	Xanthine oxidase inhibitor

0,416	0,028	Alcohol dehydrogenase inhibitor
0,435	0,049	Cardiotonic
0,417	0,031	Alpha adrenoreceptor antagonist
0,395	0,026	Adrenaline antagonist
0,398	0,030	Antiadrenergic
0,397	0,030	Antihistaminic
0,385	0,023	MAO inhibitor
0,364	0,004	Quisqualate antagonist
0,404	0,046	Cytostatic
0,355	0,019	Dopamine antagonist
0,363	0,045	Renal disease treatment
0,380	0,081	Cannabinoid receptor antagonist
0,308	0,009	Beta 2 adrenoreceptor agonist
0,394	0,112	Gout treatment
0,340	0,071	Uricosuric
0,375	0,109	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor
0,328	0,066	Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor
0,308	0,052	Antitrypanosomal
0,366	0,114	Leukopoiesis inhibitor
0,418	0,169	Antinephritic
0,356	0,151	Antineurogenic pain
0,352	0,158	Calcium channel agonist
0,340	0,196	Atherosclerosis treatment
0,323	0,201	Benzodiazepine 1 receptor agonist
0,336	0,315	<i>Antiviral (picornavirus)</i>