

СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. I. ЭЛЕКТРОННЫЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛОГОВ 3-ПИРИДИЛ-2'-N-МЕТИЛПИРРОЛИДИНА И ИХ ТОКСИЧНОСТЬ

Проф., докт. ДЖУМАНАЗАРОВА Асылкан Зулпукаровна

Кыргызский национальный университет им. Ж.Баласагына,
Кыргызско-Турецкий университет «Манас»

Поиск закономерностей изменения различных свойств молекул в зависимости от их строения относится к проблеме связи «структура-активность» и является весьма актуальным. Установленные закономерности могут оказаться полезными при разработке теории, объясняющей механизм действия лекарств. Также они могут быть полезны для прогнозирования свойств гипотетических молекул, для поиска новых соединений с заданным набором свойств, кроме того, это может быть полезным для систематизации соединений данного класса. Считается, что решение этой задачи даже для отдельного достаточно узкого класса соединений представляется весьма важным [1, 2].

Тем не менее, утверждение о том, что структура вещества и вызываемая им биологическая реакция находятся в однозначной причинно-следственной зависимости, на самом деле следует рассматривать лишь как один из постулатов, лежащих в основе подхода к проблеме структура-активность [3]. Наиболее общими предпосылками этого постулата являются предположения о том, что 1) структура химического соединения может быть выражена набором некоторых структурных параметров; и 2) что существует некоторая функция, связывающая активность вещества с его структурой. Для нахождения количественных соотношений между структурой и свойством, прежде всего необходимо выбрать способы описания структуры молекул.

Для описания структуры молекул можно применить методы квантовой химии. При изучении биологической активности малых молекул методы квантовой химии используются для решения нескольких задач, в том числе для непосредственного расчета квантовохимических индексов реакционной способности (ИРС) как структурных параметров молекулы и которые используются в виде переменных в уравнениях множественной регрессии, связывающих структуру химических соединений с величиной их физиологической активности [4].

Данная работа является продолжением ранее проводимых нами исследований, связанных с поиском ИРС соединений, проявляющих инсектицидную активность [5, 6].

Для успешного поиска ИРС с помощью квантовохимических методов расчета необходимо наличие количественных экспериментальных данных о биологической активности изучаемых соединений. В работе [7] 44 аналога 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина были изучены экспериментально и представлены данные об их токсичности на различных видах насекомых. В зависимости от полноты изученности этих соединений и для удобства анализа полученных результатов, мы разделили их на 4 условные группы. 1 группа состоит из 11 соединений, содержащих два атома азота, один из которых находится в пиридиновом, а другой в пирролидиновом кольце. Для данной группы соединений в литературе представлены данные об основности азотов пиридинового и пирролидинового колец и токсичность этих соединений, испытанных на 4-х видах насекомых. Результаты наших исследований по этой группе соединений опубликованы [5].

2 группа из 8 соединений, содержащих один атом азота и для которых были измерены их основность и токсичность на одном виде насекомого, нами изучены и представлены в [6]. 3 и 4 группы содержат, соответственно, 9 и 16 соединений. В этих соединениях имеются по два атома азота, один из которых находится в пиридиновом кольце, а второй – в циклическом (3 группа соединений) и ациклическом заместителях боковой цепи (4 группа соединений). Для обеих групп соединений известны только их относительные токсичности на 2 разных видах насекомых *Aphis rumicis* и *Musca domestica*.

В данной работе рассматриваются последние две группы соединений, формулы и названия которых приведены на рис.1 и рис.2. Разделение соединений на группы в зависимости от насекомого, на котором испытывалась их токсичность, основывается на предположении, что таким образом можно исключить побочные факторы, связанные с различием вида насекомого, и что механизм действия испытанных соединений в пределах одного вида насекомого одинаков.

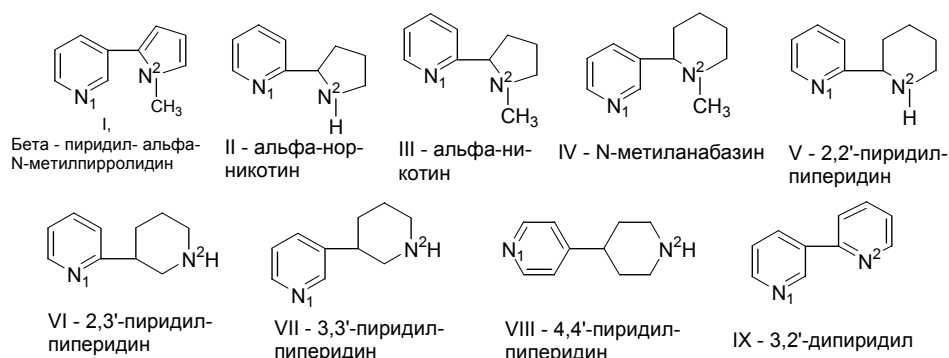


Рис.1. Нумерация и название соединений I-IX, испытанных на а* - *Aphis rumicis*, spray. Атом азота пиридинового кольца обозначен 1, азот в боковом заместителе обозначен 2.

В настоящее время в арсенале исследователей имеется множество полуэмпирических методов расчета, поэтому всегда стоит вопрос выбора метода расчета, подходящего для поставленных целей. Прежде всего, он должен корректно воспроизводить геометрию изучаемых соединений. Логично предположить, что все характеристики соединения, полученные расчетным путем, являются, прежде всего, производными правильно воспроизведенной геометрии изучаемого соединения данным методом. Априори неизвестно, какой из полуэмпирических методов расчета будет наиболее корректно воспроизводить геометрию изучаемых соединений.

В работе [8] также отмечается, что различные варианты полуэмпирических методов квантовой химии дают результаты с разной степенью достоверности, поэтому необходимо включать в расчеты достаточно широкий набор методов с последующим анализом и сопоставлением полученных результатов с имеющимися экспериментальными данными.

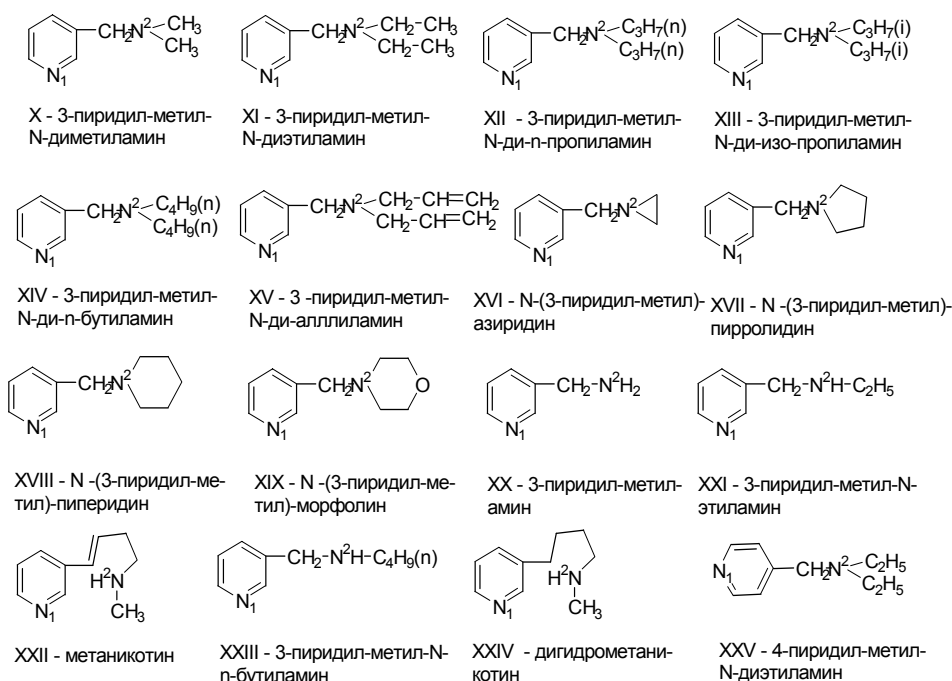


Рис. 2. Нумерация и название соединений X-XXV, испытанных на b^* - *Musca domestica*, film contact. Атом азота пиридинового кольца обозначен 1, азот в боковом заместителе обозначен 2.

Поэтому, для подбора подходящего метода расчета мы рассчитали с помощью 7 наиболее распространенных полуэмпирических методов MINDO/3, MNDO, AM1, CNDO/2, PM3, ZINDO/1, MNDO/d [9] полностью оптимизированную геометрию 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина и сравнили ее с данными рентгеноструктурного анализа его соли [10].

Ниже на рисунке представлена нумерация атомов 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина. В табл.1 представлены экспериментальные длины связей и межатомные углы 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина, а также их соответствующие значения, полученные вышеназванными методами.

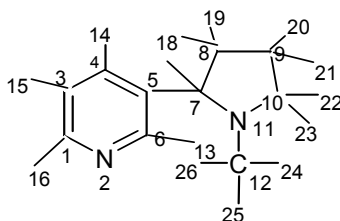


Рис.3. Нумерация атомов 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина

В табл.1 представлены коэффициенты линейных корреляций между экспериментальными длинами связей (r_1) и межатомными углами (r_2) и их значениями, рассчитанными вышеназванными методами. Как можно видеть из их значений, хорошая корреляция наблюдается для длин связей (r_1 от 0,89 до 0,96), несколько хуже - для воспроизведенных межатомных углов (r_2 от 0,79 до 0,95). Из сравнения коэффициентов корреляций можно видеть, что MNDO и MNDO/d методы дают схожие результаты. Близкие к ним, но несколько хуже результаты получаются с помощью методов AM1 и ZINDO/1. Для PM3, хотя и получена наилучшая корреляция для длин связей, однако, для межатомных связей получена наихудшая корреляция. Таким образом, можно видеть, что наиболее близкие к экспериментальным значениям длин связей и межатомных углов дают методы MNDO и CNDO/2. Поскольку MNDO и MNDO/d дают одинаковые значения вычисленных длин связей и углов, мы выбрали метод MNDO/d, поскольку в него включены d орбитали, которые необходимо учитывать в изучаемых нами соединениях.

Поэтому, для расчета ИРС указанных соединений мы выбрали методы MNDO/d и CNDO/2. Кроме того, выбор этих методов обусловлен тем, что для расчета ИРС, а именно, теплот образования соединений наиболее приспособлен метод MNDO/d, а CNDO/2 - для расчета зарядового распределения, и как следствие, дипольного момента.

Таблица 1. Экспериментальные длины связей и межатомные углы 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина и их соответствующие значения, полученные MINDO/3, MNDO, AM1, CNDO/2, PM3, ZINDO/1, MNDO/d. (Нумерация атомов 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина представлена на рис.3)

№ атомов, длина связи	Эксп. [4]	MIN- DO3	MNDO	AM1	CNDO/2	PM3	ZINDO/ 1	MNDO/ d
C1-N2	1,33	1,34	1,35	1,35	1,34	1,35	1,35	1,35
C1-C3	1,38	1,40	1,41	1,41	1,38	1,40	1,39	1,41
C3-C4	1,37	1,40	1,40	1,40	1,38	1,39	1,40	1,40
C4-C5	1,42	1,43	1,41	1,40	1,40	1,40	1,41	1,41
C5-C6	1,40	1,43	1,42	1,41	1,39	1,40	1,39	1,42
C6-N2	1,34	1,33	1,35	1,35	1,34	1,35	1,35	1,35
C5-C7	1,50	1,53	1,52	1,50	1,47	1,51	1,48	1,52
C7-C8	1,53	1,54	1,56	1,55	1,49	1,54	1,50	1,56
C8-C9	1,47	1,52	1,54	1,52	1,48	1,53	1,50	1,54
C9-C10	1,54	1,51	1,54	1,54	1,48	1,53	1,50	1,54
C10-N11	1,50	1,44	1,47	1,46	1,43	1,49	1,44	1,47
C7-N11	1,51	1,46	1,48	1,47	1,44	1,50	1,45	1,48
N11-C12	1,44	1,42	1,46	1,44	1,41	1,47	1,42	1,46
<i>r₁</i>		0,89	0,93	0,93	0,94	0,96	0,92	0,93
Межатомны е углы								
C1-N2-C6	118,8	120,4	118,7	117,3	115,2	119,8	117,0	118,7
N2-C1-C3	121,6	121,4	122,3	123,4	124,3	121,3	123,5	122,3
C1-C3-C4	119,8	117,8	118,9	118,6	117,6	119,2	118,2	118,9
C3-C4-C5	120,3	122,5	119,8	119,1	121,7	119,6	120,0	119,8
C4-C5-C6	114,9	113,0	116,9	117,8	114,2	118,4	116,4	116,9
C5-C6-N2	124,6	125,0	123,5	123,8	127,1	121,8	124,8	123,5
C4-C5-C7	121,0	121,7	120,4	121,0	120,9	119,8	117,3	120,3
C5-C7-C8	118,2	118,9	114,1	110,4	116,4	112,3	116,7	114,1
C5-C7-N11	109,9	115,3	111,6	116,2	111,4	114,8	105,6	111,6
C7-C8-C9	104,4	108,1	107,0	106,2	104,8	107,0	105,7	107,0
C8-C9-C10	107,2	106,7	106,7	106,1	104,6	107,0	106,0	106,7
C9-C10-N11	105,0	106,7	106,8	109,0	107,6	122,5	107,1	106,8
C10-N11-C7	99,9	114,3	111,3	108,9	103,8	108,8	109,3	111,3
N11-C7-C8	106,1	104,2	105,9	107,5	103,7	105,2	104,7	105,9
C7-N11-C12	113,8	124,0	118,3	115,8	116,1	116,7	118,5	118,4
C10-N11-C12	111,9	120,8	117,2	114,3	111,9	114,4	117,8	117,2
<i>r₂</i>		0,79	0,89	0,87	0,95	0,70	0,89	0,89

Из литературы и предыдущих наших исследований [5, 6] сделан вывод о том, что для поиска связей структура-активность для изучаемых соединений недостаточно использовать данные, характеризующие только электронные свойства биологически активных молекул, такие как энергии высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольные моменты (μ , D), заряды на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} .

Поэтому мы включили в рассмотрение ряд величин, характеризующие физико-химические свойства изучаемых молекул, такие как поверхности молекул, доступные для растворителя S.A (G), объемы молекул (V), энергии гидратации (H.E), липофильности (Log P), показатели преломления (R), поляризуемости (P), молекулярные массы (M), полученные с помощью опции QSAR, предложенной в [9] и расстояния между атомами азота ($N_1 - N_2, A$), теплоты образования (ΔH , ккал/моль), полученных с помощью ранее указанных методов. Все ИРС мы условно разделили на две группы: к первой группе мы отнесли $E_{ВЗМО}$, $E_{НСМО}$, дипольные моменты (μ , D), заряды на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , ко второй группе – все остальные ИРС : S.A (G), V, (H.E), Log P, R, P, M, ($N_1 - N_2, A$) и ΔH .

Полученные с помощью указанных методов результаты расчетов по теплотам образования (ΔH , ккал/моль), энергий высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольные моменты (μ , D), заряды на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояние между атомами азота ($N_1 - N_2, A$) для соединений I-IX приведены в табл. 2, а для соединений X-XXV – в табл. 4. Значения поверхностей молекул, доступных для растворителя S.A (G), объемы молекул (V), энергии гидратации (H.E), липофильности (Log P), показатели преломления (R), поляризуемости (P), молекулярные массы (M) соединений I-IX приведены в табл.7 и соединений X-XXV – в табл. 8.

Таблица 2. Теплоты образования (ΔH , ккал/моль), энергии высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольные моменты (μ , D), заряды на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояния между атомами азота ($N_1 - N_2, A$), рассчитанные методами MNDO/d, CNDO/2 и относительная токсичность (о.т.) соединений I-IX, испытанных на а*

№	о.т. (a*)	Метод	ΔH	E _{ВЗМО}	E _{НСМО}	μ	Q _{N1}	Q _{N2}	N ₁ -N ₂
I	1	MNDO/d	24,97	-9,499	-0,001	2,63	-0,241	-0,424	4,31
		CNDO/2	-	-12,035	3,375	1,23	-0,146	-0,153	4,59
II	0,032	MNDO/d	20,17	-9,584	-0,190	2,247	-0,233	-0,322	3,20
		CNDO/2	-	-12,251	3,362	3,023	-0,171	-0,179	3,67
III	0,032	MNDO/d	24,84	-9,244	-0,126	1,954	-0,224	-0,441	3,07
		CNDO/2	-	-12,468	3,385	0,676	-0,170	-0,156	3,37
IV	0,05	MNDO/d	29,58	-9,512	-0,111	1,571	-0,238	-0,414	4,39
		CNDO/2	-	-12,072	3,382	1,835	-0,140	-0,153	4,69
V	0,01	MNDO/d	18,58	-9,568	-0,063	2,356	-0,184	-0,315	3,10
		CNDO/2	-	-11,870	3,475	3,219	-0,170	-0,161	3,55
VI	0,02	MNDO/d	22,17	-9,476	0,026	1,685	-0,219	-0,326	3,58
		CNDO/2	-	-11,796	3,455	1,870	-0,174	-0,156	2,49
VII	0,02	MNDO/d	22,85	-9,480	0,016	2,765	-0,238	-0,335	4,73
		CNDO/2	-	-12,359	3,394	3,597	-0,139	-0,164	4,75
VIII	0,001	MNDO/d	21,75	-9,676	0,000	2,517	-0,208	-0,334	7,14
		CNDO/2	-	-12,495	3,329	3,524	-0,156	-0,161	6,96
IX	0,01	MNDO/d	62,62	-9,088	-0,717	1,856	-0,241	-0,243	4,87
		CNDO/2	-	-11,893	2,231	1,929	-0,145	-0,165	4,83

a* - Aphis rumicis, spray

Проведен линейный корреляционный анализ между о.т. и значением ИРС, первой группы, а также ΔH и N₁ - N₂, полученных как MNDO/d, так и CNDO/2. Результаты такого анализа представлены в табл. 3. Из приведенных значений коэффициентов корреляций между о.т. соединений I-IX, испытанных на а* и ИРС, рассчитанных методами MNDO/d, CNDO/2 можно видеть, что нет линейной зависимости между указанными величинами. Значения коэффициентов корреляций приведены на пересечении столбца о.т. и соответствующей строки ИРС.

Таблица 3. Коэффициенты корреляций между значениями теплот образования (ΔH, ккал/моль), энергиями высших занятых E_{ВЗМО}, низших свободных E_{НСМО} молекулярных орбиталей, дипольными моментами μ, D, зарядами на атомах азота Q_{N1}, Q_{N2}, расстояниями между атомами азота N₁ - N₂, рассчитанных методами MNDO/d, CNDO/2 и (о.т.) соединений I-IX, испытанных на а*

ИРС	MNDO/d	CNDO/2
	о.т.	о.т.
ΔH	-0,08	-
E _{ВЗМО}	-0,08	-0,05
E _{НСМО}	0,21	0,29
Q _{N1}	0,38	0,14
Q _{N2}	-0,33	0,28
μ	-0,46	-0,47

ТАБИГЫЙ ИЛИМДЕР ЖУРНАЛЫ
ДЖУМАНАЗАРОВА Асылкан Зулпукаровна

$N_1 - N_2$	-0,01	-0,37
-------------	-------	-------

Такой же анализ был проведен между о.т. соединений X-XXV, испытанных на b^* и значениями ИРС первой группы, а также ΔH и $N_1 - N_2$, полученных методами MNDO/d и CNDO/2. Коэффициенты корреляций такого анализа приведены в табл.5.

Таблица 4.Теплоты образования ΔH (ккал/моль), энергии высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей (эВ), дипольные моменты μ (D), заряды на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояния между атомами азота $N_1 - N_2$ (Å), рассчитанные методами MNDO/d, CNDO/2 и относительная токсичность (о.т.) соединений X-XXV, испытанных на b^*

№	о.т. (b^*)	Метод	ΔH	$E_{ВЗМО}$	$E_{НСМО}$	μ	Q_{N1}	Q_{N2}	$N_1 - N_2$
X	1,1	MNDO/d	33,20	-9,563	-0,045	2,523	-0,239	-0,432	4,40
		CNDO/2	-	-12,681	3,354	3,702	-0,141	-0,132	4,17
XI	2,0	MNDO/d	25,63	-9,562	-0,050	2,546	-0,240	-0,424	4,43
		CNDO/2	-	-12,522	3,409	3,637	-0,141	-0,151	4,36
XII	3,2	MNDO/d	16,42	-9,562	-0,051	2,491	-0,240	-0,428	4,43
		CNDO/2	-	-12,383	3,411	3,624	-0,142	-0,157	4,27
XIII	4,3	MNDO/d	35,18	-9,526	-0,020	2,450	-0,240	-0,404	4,46
		CNDO/2	-	-12,116	3,386	3,615	-0,143	-0,165	4,40
XIV	4,0	MNDO/d	7,73	-9,557	-0,045	2,471	-0,240	-0,429	4,43
		CNDO/2	-	-12,358	3,416	3,607	-0,143	-0,156	4,24
XV	2,7	MNDO/d	75,24	-9,561	-0,056	2,481	-0,240	-0,422	4,43
		CNDO/2	-	-12,147	3,418	3,439	-0,141	-0,158	4,14
XVI	1,3	MNDO/d	59,03	-9,588	-0,054	1,793	-0,237	-0,322	4,63
		CNDO/2	-	-12,597	3,410	1,831	-0,141	-0,138	4,57
XVII	0,4	MNDO/d	22,21	-9,569	-0,048	1,930	-0,237	-0,426	4,74
		CNDO/2	-	-12,574	3,394	1,781	-0,141	-0,159	4,64
XVIII	0,9	MNDO/d	22,83	-9,558	-0,067	1,774	-0,237	-0,417	4,38
		CNDO/2	-	-12,521	3,384	1,820	-0,140	-0,152	4,23
XIX	0,1	MNDO/d	-4,50	-9,575	-0,156	1,624	-0,236	-0,430	4,75
		CNDO/2	-	-12,260	3,284	1,468	-0,139	-0,146	4,74
XX	0,1	MNDO/d	26,60	-9,620	-0,085	3,138	-0,237	-0,274	4,48
		CNDO/2	-	-12,613	3,369	3,710	-0,140	-0,178	4,41
XXI	0,3	MNDO/d	22,41	-9,609	-0,085	2,810	-0,237	-0,335	4,48
		CNDO/2	-	-12,528	3,372	3,527	-0,140	-0,163	4,48
XXII	0,25	MNDO/d	37,02	-9,547	-0,114	2,708	-0,233	-0,349	9,65
		CNDO/2	-	-11,741	3,010	3,422	-0,140	-0,158	8,46
XXIII	0,2	MNDO/d	12,79	-9,612	-0,090	2,796	-0,238	-0,337	4,49
		CNDO/2	-	-12,513	3,380	3,510	-0,140	-0,165	4,51
XXIV	0,25	MNDO/d	14,04	-9,592	-0,088	1,530	-0,233	-0,347	8,50
		CNDO/2	-	-12,610	3,451	1,255	-0,138	-0,157	8,26
XXV	0,25	MNDO/d	26,14	-9,609	0,024	2,570	-0,222	-0,421	5,15
		CNDO/2	-	-12,543	3,205	3,381	-0,150	-0,146	5,14

b^* - Musca domestica, film contact

Таблица 5. Коэффициенты корреляций между значениями теплот образования (ΔH , ккал/моль), энергиями высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольными моментами μ , D , зарядами на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояниями между атомами азота $N_1 - N_2$ (A), рассчитанных методами MNDO/d, CNDO/2 и (о.т.) соединений X-XXV, испытанных на b^*

ИРС	MNDO/d	CNDO/2
	о.т.	о.т.
ΔH	0,21	-
$E_{ВЗМО}$	0,51	0,29
$E_{НСМО}$	0,38	0,37
Q_{N1}	0,09	-0,24
Q_{N2}	-0,51	-0,02
μ	-0,43	0,39
$N_1 - N_2$	-0,33	-0,38

Анализ данных табл.5 также показывает отсутствие линейной связи между о.т. и рассмотренными ИРС.

В дальнейшем мы сравнили значения ИРС первой группы, а также ΔH и $N_1 - N_2$ для соединений I-XXV, полученные MNDO/d и CNDO/2, приведенных в таблицах 2 и 4. В таблице 3 приведены коэффициенты линейных корреляций между значениями теплот образования (ΔH , ккал/моль), энергиями высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольными моментами μ , D , зарядами на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояниями между атомами азота $N_1 - N_2$, рассчитанных методами MNDO/d, CNDO/2 соединений I-XXV. Из анализа этой таблицы видно, что близкие результаты оба метода дают для значений $E_{НСМО}$, дипольных моментов μ и расстояний между атомами азота $N_1 - N_2$.

Таблица 6. Коэффициенты корреляций между значениями теплот образования (ΔH , ккал/моль), энергиями высших занятых $E_{ВЗМО}$, низших свободных $E_{НСМО}$ молекулярных орбиталей, дипольными моментами (μ , D), зарядами на атомах азота Q_{N1} , Q_{N2} , расстояниями между атомами азота $N_1 - N_2$, рассчитанных методами MNDO/d, CNDO/2 соединений I-XXV

	MNDO/d						
	ΔH	$E_{ВЗМО}$	$E_{НСМО}$	Q_{N1}	Q_{N2}	μ	$N_1 - N_2$
CNDO/2	-	0,39	0,88	-0,69	-0,54	0,86	0,97

Из этого сравнения мы можем сделать вывод о том, что при рассмотрении вышеуказанных ИРС в качестве переменных, значения $E_{НСМО}$, μ , $N_1 - N_2$ полученные, как с помощью MNDO/d, так и CNDO/2 использовать в равной степени.

Значения второй группы ИРС, полученных опцией QSAR для исходных геометрий молекул, рассчитанных MNDO/d и CNDO/2 практически были одинаковыми, поэтому в дальнейшем мы рассматривали геометрии, полученные только MNDO/d, так как он позволяет рассчитать и теплоты образования молекул.

Проведен корреляционный анализ между значениями второй группы ИРС, характеризующих физико-химические свойства изучаемых соединений, а именно, поверхностью молекулы, доступной для растворителя S.A.(G), объемом молекулы (V), энергией гидратации (HE), липофильностью (Log P), показателем преломления (R), поляризуемостью (P), молекулярной массой (M) и о.т. для изучаемых соединений. Значения коэффициентов линейных корреляций r между о.т. и этими характеристиками соединений I-IX, испытанных на a^* и соединений X-XXV, испытанных на b^* , приведены в табл.7 и 8 в нижней строке, соответственно.

Таблица 7. Поверхность молекулы, доступная для растворителя S.A(G), объем молекулы (V), энергия гидратации (HE), липофильность (LogP), показатель преломления (R), поляризуемость (P), молекулярная масса (M) и относительная токсичность (о.т.) соединений I-IX, испытанных на a^*

№	о.т.(a^*)	S.A(G)	V	HE	Log P	R	P	M
I	1	372,3	577,9	-1,23	1,95	49,6	19,5	162,2
II	0,032	347,6	529,8	-3,06	-0,18	48,4	17,6	148,2
III	0,032	365,2	578,0	-0,47	0,18	53,7	19,5	162,2
IV	0,05	367,6	572,2	-3,29	0,13	51,7	19,5	162,9
V	0,01	372,2	574,5	-2,46	0,22	52,9	19,5	162,2
VI	0,02	367,0	571,1	-2,25	-0,11	53,3	19,5	162,2
VII	0,02	360,9	566,1	-3,21	-0,10	51,9	19,5	162,2
VIII	0,001	363,4	570,8	-4,19	-0,17	52,1	19,5	162,2
IX	0,01	341,0	520,1	-5,27	0,76	52,6	18,7	156,2
r		0,37	0,28	0,43	0,90	-0,49	0,16	0,16

Из данных табл.7 можно видеть удовлетворительный коэффициент корреляции (0,90) между о.т. и липофильностью Log P для соединений I-IX. Это согласуется с предположением о существовании прямой зависимости между физиологической активностью и клеточной проницаемостью некоторых соединений, связанной с их липофильностью [11].

Таблица 8. Поверхность молекулы, доступная для растворителя S.A (G), объем молекулы (V), энергия гидратации (HE), липофильность (LogP), показатель преломления (R), поляризуемость (P), молекулярная масса (M), и относительная токсичность (о.т.) соединений X-XXV, испытанных на b*

№	о.т. (b*)	S.A(G)	V	HE	Log P	R	P	M
X	1,1	338,9	516,1	-1,64	-0,30	45,2	16,6	136,2
XI	2,0	386,4	613,6	-0,80	0,38	54,7	20,3	164,3
XII	3,2	445,9	722,2	0,04	1,32	63,7	23,9	192,3
XIII	4,3	418,3	690,4	-0,28	1,21	63,5	23,9	192,3
XIV	4,0	506,5	830,2	0,79	2,11	72,9	27,6	192,3
XV	2,7	425,5	584,6	-3,65	1,18	63,5	23,5	188,3
XVI	1,3	334,2	498,3	-2,08	-0,48	43,2	15,8	134,2
XVII	0,4	375,6	583,2	-1,47	0,02	52,7	19,5	162,2
XVIII	0,9	400,0	627,8	-1,21	0,42	57,3	21,3	176,3
XIX	0,1	387,3	603,3	-3,71	-0,65	54,2	20,1	178,2
XX	0,1	283,8	411,3	-7,21	-1,07	35,1	12,9	108,1
XXI	0,3	351,8	525,6	-3,76	-0,32	44,6	16,6	136,2
XXII	0,25	409,4	622,3	-5,43	0,12	54,9	20,1	162,2
XXIII	0,2	415,0	634,6	-2,73	0,54	53,8	20,3	164,3
XXIV	0,25	412,9	632,7	-4,15	0,38	52,8	20,3	164,3
XXV	0,25	385,9	612,5	-1,05	0,38	54,7	20,3	164,3
r		0,61	0,63	0,63	0,69	0,72	0,72	0,62

Из данных таблицы 8 можно видеть, что существуют слабые корреляции между почти всеми ИРС второй группы и о.т. для соединений X-XXV, испытанных на b*. Поскольку такие сложные зависимости, как химическая структура и биологическая активность, в большинстве случаев нельзя в полной мере описать с помощью простых линейных корреляций, мы дополнительно провели анализ полученных данных с помощью множественного регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной мы рассматривали известную относительную токсичность (о.т.) соединений, а в качестве независимых переменных мы рассмотрели все ИРС, описывающие как электронные, так и физико-химические характеристики этих соединений.

Ниже приведена таблица, показывающая соотношения между зависимой переменной y (y = о.т.) и независимыми переменными x_n, n=14.

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄
ΔH	E _{BZMO}	E _{HCMO}	μ	Q _{N1}	Q _{N7}	N ₁ -N ₂	S.A.(G)	V	HE	Log P	R	P	M

Регрессионные уравнения для соединений, испытанных на a* и b* рассмотрены отдельно. В каждое из рассмотренных регрессионных уравнений включались данные для 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина, как самого токсичного соединения и для которого относительная токсичность принята равной 1.

Так как рассматриваемая выборка относится к малой выборке, то согласно [12, 13] в регрессионное уравнение для a* в качестве переменных мы включали по 3 значения ИРС. Все полученные регрессионные уравнения были

проанализированы с помощью r^2 , t- и F- статистик и на основании этих анализов выбраны значимые зависимости, которые приведены в таблице 9.

Таблица 9. Параметры регрессионного анализа, полученные для первой группы ИРС соединений (1 столбец) и для второй группы ИРС соединений I-IX и о.т. их на a^* (соотношение значений x_n и ИРС приведены в табл. выше)

Регрессионная статистика		Регрессионная статистика	
Множественный R	0,9079	Множественный R	0,9303
R-квадрат	0,8243	R-квадрат	0,8655
Y-пересечение	-1,4631	Y-пересечение	-0,9834
x2	-0,0002	x9	0,0019
x3	0,1179	x10	0,0304
x4	-0,0003	x11	0,4084

Таблица 10. Параметры регрессионного анализа, полученные для первой группы ИРС соединений (1 столбец) и для второй группы ИРС соединений I, X-XXV и о.т. их на b^* (соотношение значений x_n и ИРС приведены в табл. выше)

Регрессионная статистика		Регрессионная статистика	
Множественный R	0,7667	Множественный R	0,7811
R-квадрат	0,5878	R-квадрат	0,6101
Y-пересечение	2,5058	Y-пересечение	-0,9632
X2	0,0367	X11	0,2253
X4	0,0011	X12	0,5920
X7	-0,2986	X13	-1,4967

Как можно увидеть из табл.9 и 10, значения коэффициентов R регрессионного уравнения, как для первой группы соединений, так и для второй группы, показывают наличие хорошей корреляции между о.т. и рассчитанными электронными и физико-химическими параметрами изученных соединений. Вклад каждого из этих параметров в о.т. можно увидеть из значения соответствующих коэффициентов.

Ниже приведены параметры для смешанной регрессии, полученные объединением параметров всех соединений I-XXV и их о.т. как на a^* , так и на b^* :

Регрессионная статистика	
Множественный R	0,7193
R-квадрат	0,5174
Y-пересечение	-6,1706
X4	0,0003
X7	-0,0835
X8	0,0091
X9	0,0024
X12	0,0468

Поскольку вышеуказанная выборка состоит из большего числа наблюдений, то в качестве переменных включались в уравнение регрессии 5 ИРС.

Из значения коэффициента регрессии можно видеть, что смешанное уравнение несколько хуже, чем уравнения, полученные в рамках разделения на виды насекомых. Значения соответствующих коэффициентов приведены также в этой таблице. Таким образом, можно сделать вывод о том, что при проявлении инсектицидной активности все выше приведенные параметры оказывают свой вклад, определяемый соответствующими коэффициентами в уравнении регрессии.

Из полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Метод MNDO/d можно использовать для получения ИРС, характеризующих электронные и физико-химические характеристики синтетических и природных аналогов 3-пиридил-2'-N-метилпирролидина для включения их в многопараметровую линейную регрессию.

2. В регрессионное уравнение необходимо включать ИРС, характеризующие как электронные, так и физико-химические свойства физиологически активных молекул; желательнее анализ проводить отдельно для каждого вида испытуемых насекомых.

3. Удовлетворительные линейные зависимости между ИРС и о.т. для изученных соединений могут послужить основанием для составления из них обучающей выборки для нейронных сетей соответствующей структуры с целью поиска или прогнозирования токсичности еще не изученных соединений.

4. Использованный подход можно применить для других соединений с известными количественными данными о физиологической активности с целью составления обучающей выборки для нейронных сетей.

ЛИТЕРАТУРА

1. М.И. СТАНКЕВИЧ, И.В. СТАНКЕВИЧ, Н.С. ЗЕФИРОВ. «Топологические индексы в органической химии»//Успехи химии. 1988. Т.57.С.337.
2. В.А. ЛЕГАСОВ, А.Л. БУЧАЧЕНКО//Успехи химии. 1986. Т.55.С.1949.
3. С.В. НИЖНИЙ, Н.А. ЭПШТЕЙН. «Количественные соотношения «химическая структура – биологическая активность»//Успехи химии. 1978, Т.67, вып.4, с.740.
4. М.А. ЛАНДАУ. “Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений”. М.: “Наука”, 1981.
5. А.З. ДЖУМАНАЗАРОВА, Р.И. ДЖАНГАЗИЕВА, В.А. АФАНАСЬЕВ. “Корреляционный анализ квантовохимических индексов реакционной способности аналогов никотина с их токсичностью”. Ин-т химии и хим. технологии. Сб. научных трудов. ч.III.с.9-17, Бишкек “Илим”, 1998.

6. А.З. ДЖУМАНАЗАРОВА, У.А. АСАНОВ. «Корреляции основности и токсичности производных N-метил-пирролидина с индексами реакционной способности». Вестник КНУ им.Ж.Баласагына, вып.1, сер. 3, 2003, с.194-198.
7. I. YAMAMOTO. Adv.Pest.Control.Res., 1965, 6, p.246.
8. Г.А. ИСАЕВА, А.В. ДМИТРИЕВ, П.П. ИСАЕВ, А.В. ЗАЙНУТДИНОВ, А.Н. РОЖКОВ «Обоснование корреляционных зависимостей «структура-активность» по данным анализа остатков» (код ГРНТИ 34.17.15. – Биофизика, шифр 97-0-10, 0-167) (Кострома, Липецк).
9. Hyper Chem, Version 6,03, © Copyright, Hypercube, Inc.
10. M.R. UDUPA, B. KREBS. “Crystal and Molecular Structure of Dichloronicotine-mercury (II)”, Inorganica Chimica Acta, 40, 1980, p.161-164.
11. Е.В. БУРЛЯЕВА, А.Е. ТАРХОВ, В.В. БУРЛЯЕВ, В.И. ШВЕЦ «Моделирование средства полихлоргидроксибифенилов к эстрогенному рецептору методом комплексных интервальных моделей»// Русский журнал “ВИЧ/СПИД и родственные проблемы” 2000. Т.4 № 1, с.67-68.
12. М.Р. ЕФИМОВА, Е.В. ПЕТРОВА, В.Н. РУМЯНЦЕВ. “Общая теория статистики”. М.: ИНФРА-М, 2000, с.412.
13. В.Н. САЛИН, З.Ю. ЧУРИЛОВА. Практикум по курсу “Статистика” (в системе STATISTICA), М., 2002, с.185.