

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН В ИЗУЧЕНИИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ

Богдашев Н.Н. Маршалкин М.Ф.

Пятигорская государственная фармацевтическая академия,  
Пятигорский государственный технологический университет,  
Пятигорск, Россия

Известные способы поиска биологически активных и лекарственных веществ базируются на концепции зависимости биологической активности от химической структуры соединений. При этом наиболее часто используется компьютерный анализ количественных соотношений структура–свойство (КССС) и структура – активность (КССА) с применением методов квантовой химии.

Однако конфигурация молекул определяет главным образом кинетические аспекты взаимодействия их с субстратом. Собственно же процесс взаимодействия, связанный с внутренними, атрибутивными свойствами молекул, требует для своего изучения привлечения термодинамических свойств. И хотя последние во многом определяются структурой молекул, связь эта не является однозначной, что подтверждается наблюдаемыми различиями биологической активности веществ с близкой структурой. Термодинамический подход к проблеме КССА и КССС может показать предрасположенность биоактивной молекулы к взаимодействию с субстратом, которая определяется всей структурой молекулы, а не только ее фармакофорным фрагментом.

Нами разработана новая методология прогноза биологической активности соединений, основанная на изучении их физико-химических и, в том числе, термодинамических свойств. Были измерены или вычислены потенциалы электровосстановления или электроокисления веществ на ртутном каплюющем электроде в условиях переменноточковой полярографии, энтальпии сгорания и образования, энергия Гиббса, энтропия, потенциал ионизации и энергия НВМО, а также 32 топологических индекса около 60 соединений из гомологических рядов коричной кислоты, 2-стирилхромона, 1,3-диметилциклогександиона-1,3 и 1Н-1,2-диазафеналена. Изучалась взаимосвязь этих величин в виде парных и множественных корреляций с пятью видами биологической активности веществ - антиоксидантной, антигипоксической, гепатозащитной, гипотензивной, нейрорепаративной.

Показано, что значимыми дескрипторами в аспекте КССС являются полярографический потенциал, энтальпия сгорания, энтальпия образования, энтропия и энергия Гиббса, а также доля ее, относящаяся к части молекулы, окружающей фармакофор – акрилоильный фрагмент. Причем это влияние во многих случаях выражено более заметно, чем влияние энергии Гиббса молекулы в целом. Из топологических индексов значимыми дескрипторами являются индексы групп  $\rho$ ,  $W$ , а также  $V$  и  $\chi/J$ .

Уравнения регрессии, полученные для описания биологической активности по предлагаемой методологии, обладают достаточно высокой прогностической способностью. Расхождение вычисленных с их помощью прогнозных значений биологической активности изученных соединений с экспериментальными составляет не более 0,5 – 10 %.

На основе предложенного метода даны рекомендации по отбору соединений исследованных рядов для использования их в качестве веществ, проявляющих антиоксидантную, гипотензивную и другие виды биологической активности.