

**«Связь структуры и функций химических соединений. Задачи QSAR.»**

Трудоемкость и длительность поиска лекарственных средств в XX веке заставляла ученых задумываться над разработкой **теоретических основ поиска лекарств**, и главным образом – над проблемой ограничения количества синтезируемых соединений.

- Так возникали подходы не только к выявлению взаимосвязи биологических свойств веществ с их структурой, но и к ***количественному описанию этой взаимосвязи.***

# Зарождение QSAR

- *Подобные исследования привели к рождению целого научного направления, называемого в современной химии лекарств QSAR («Quantitative Structure – Activity Relationship», или «количественное соотношение структура–активность»).*

# Определение

QSAR – это математический аппарат, позволяющий проводить корреляции, т. е. статистическую взаимосвязь двух или более случайных величин между структурами химических соединений и их биологической активностью.

# Важная задача QSAR

Заключается в идентификации и количественном выражении структурных параметров или физико-химических свойств молекул с целью выявления факта влияния каждого из них на биологическую активность.

- Методология QSAR сформировалась к середине 1960-х гг. Ее основателем считается американский ученый Корвин Ганч, хотя в ее создание существенный вклад внесли и такие ученые, как Ч.Овертон, Г.Мейер, Г. Фюннер, С.Фри, Дж.Вильсон, Т.Фуджита.

# Открытия

**Т. Фрезер**



**А. Крум - Браун**

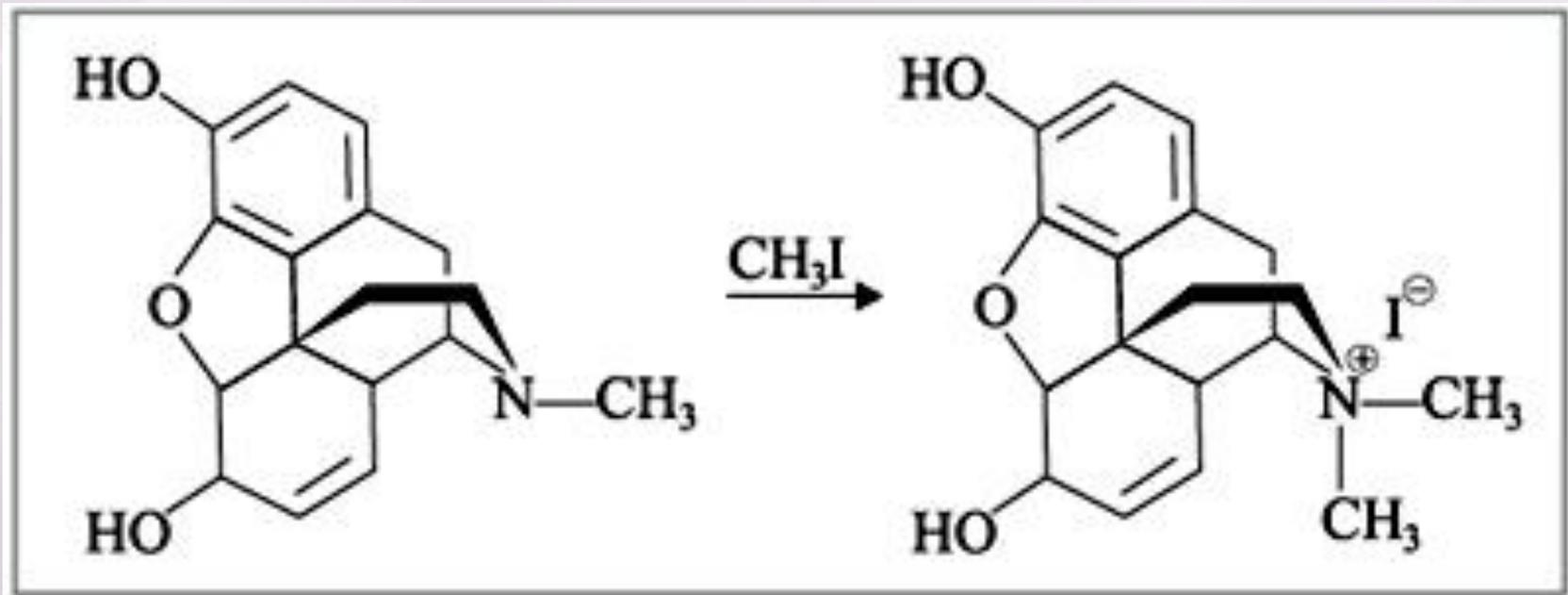


# Открытие

- В 1869 г. А.Крум-Браун и Т.Фрезер, исследуя токсическое действие различных алкалоидов и продуктов их метилирования, показали, что введение метильной группы к атому азота, вызывает существенное уменьшение токсичности алкалоидов.



# Метилирование алкалоидов (на примере морфина)



# Уравнение Крум-Брауна и Фрезера

- Физиологическая активность ( $\Phi$ ) должна быть функцией химической структуры ( $C$ )

Первая общая формулировка количественной зависимости структура–активность:

$$\Phi = f(C)$$

# Открытия

- В 1869 г. Б.Ричардсон обнаружил, что в гомологических рядах спиртов жирного ряда концентрации веществ, вызывающих наркоз у животных, уменьшаются пропорционально увеличению количества атомов углерода в их молекулах.

# Открытие

- С.Бинц в 1880-х гг. вывел заключение о возрастании наркотического действия с увеличением количества атомов хлора в ряду  $\text{CH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ . Было установлено также, что снотворное действие некоторых сульфосодержащих соединений возрастает с увеличением количества этильных групп в их молекулах.



# Открытие

В 1893 г. Рише получил количественную зависимость токсичностей этилового спирта, диэтилового эфира, «экстракта полыни» и других веществ от их растворимостей в воде.

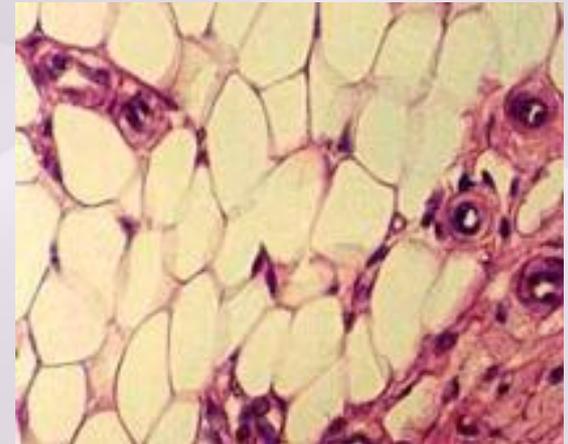
- На основании полученных результатов Рише сделал заключение: чем более соединение растворимо, тем менее оно токсично.



# Открытие

Овертон получил линейные зависимости между активностью растительных и животных объектов и липофильностью.

Явление наркоза связано с физическим изменением, вызванным растворением органических веществ в липидных компонентах животных и растительных клеток.



# Открытие

В начале 1940-х гг.  
Николай Васильевич  
Лазарев  
проанализировал  
значения токсичностей  
и коэффициентов  
распределения в  
системе оливковое  
масло–вода для тысячи  
органических  
соединений.



# Открытие

- Лазарев построил графические корреляции, используя двойную логарифмическую шкалу, что позволило наблюдать линейные зависимости логарифмов коэффициентов распределения от логарифмов концентраций веществ, вызывающих тот или иной токсический эффект.



# Исследования С.Фри и Дж. Вильсона (1964)

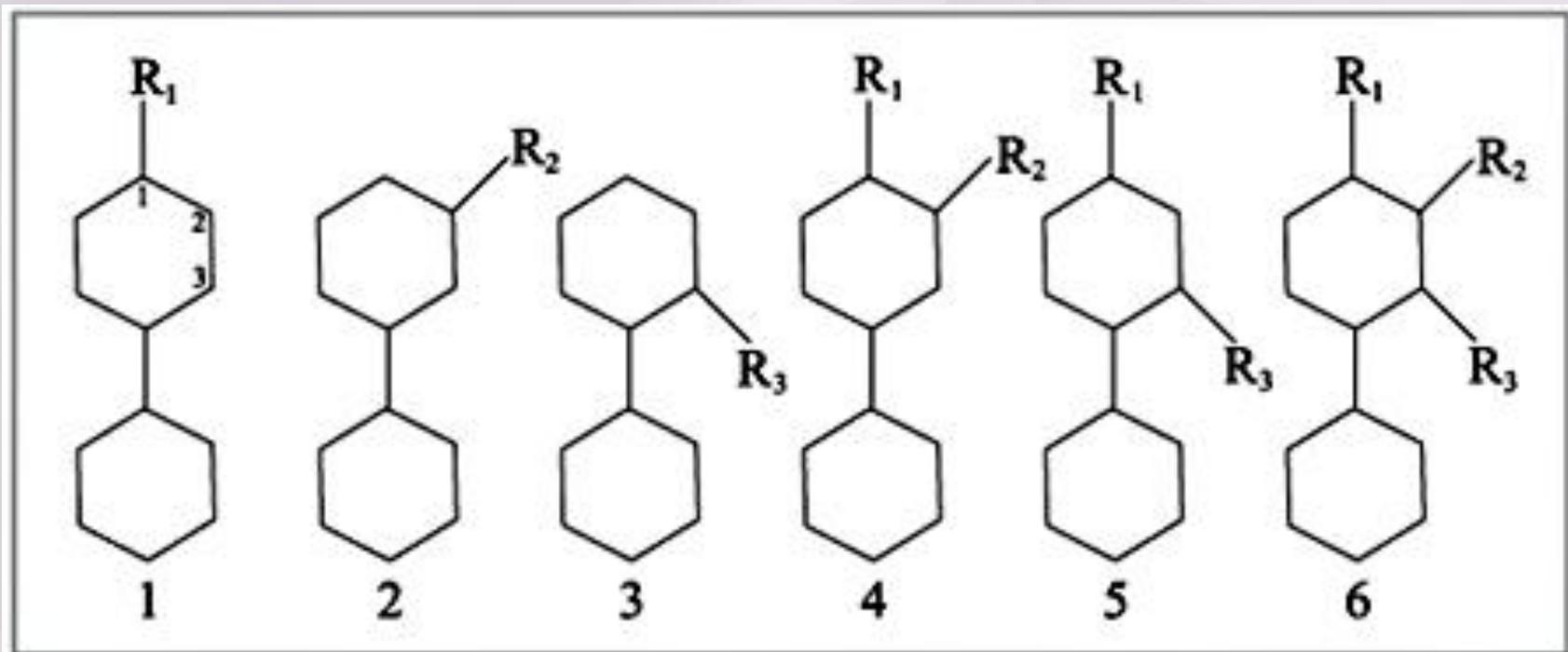
- Биологическая активность определяется как сумма вкладов, вносимых каждым заместителем в каждом положении, и никакие физико-химические характеристики молекул при этом не привлекаются.

- Так, для серии гипотетических соединений активность (А) будет определяться уравнением:

$$A = \sum K_i$$

- где  $K_i$  – вклад заместителя  $R_i$ , находящегося в положении  $i$ . При отсутствии заместителя в данном положении  $K = 0$ , при его наличии  $k = 1$ .

# Серия гипотетических соединений, иллюстрирующая возможности теоретического расчета биологической активности



# Корвин Ганч - основатель QSAR



- В 1964 г. Корвин Ганч опубликовал в журнале Американского химического общества свою работу « $\rho$ - $\sigma$   $\pi$  анализ. Метод корреляции биологической активности и химической структуры», 1964 год условно считается годом рождения современной методологии QSAR.

# Идеи Корвина Ганча

- Он предложил скомбинировать в одном уравнении сразу несколько структурных параметров, характеризующих электронные, стерические и гидрофобные свойства молекулы.
- Для нелинейных соотношений липофильность – активность Ганч предложил параболическую модель.

# Идеи Корвина Ганча

- Он заключил, что для связывания с молекулами-мишенями лекарственные соединения должны иметь возможность, с одной стороны, циркулировать в кровотоке (т.е. быть растворимыми в воде), а с другой стороны – проникать через мембраны клеток (т.е. растворяться в жирах).

# Идеи Корвина Ганча

- Зависимость активности от коэффициента распределения будет представлять собой параболическую кривую, имеющую максимум. Подобные зависимости Ганч предложил описывать уравнениями, содержащими вторую степень.

# Корреляционное уравнение для данного вида активности :

$$\lg(1/c) = a_0 + a_1 \lg P - a_2 (\lg P)^2 + a_3 \sigma + a_4 E_s$$

где  $c$  – любая экспериментальная величина, характеризующая биологическую активность,  $P$  – коэффициент распределения вещества между липидной и водной фазами параметры  $\sigma$  и  $E_s$  отражают соответственно электронные и стерические влияния заместителей,  $a_i$  – постоянные, полученные при обработке экспериментальных данных методом наименьших квадратов.

Основной характеристикой липофильности молекулы, используемой в корреляционных уравнениях, является логарифм коэффициента распределения в системе октанол–вода.

# Идеи Корвина Ганча

- Одна из идей Ганча заключалась в том, что эту величину можно представить как сумму введенных им величин  $\pi$ , характеризующих вклад в липофильность отдельных атомов или фрагментов структуры.

- Значения для гидрофильных групп (например, для карбоксила) и положительные – для гидрофобных групп (например, для метила).

- В настоящее время подход Ганча получил свое развитие и широко используется для поиска корреляций между биологической активностью, липофильностью и другими молекулярными характеристиками.

- Корреляционные соотношения чрезвычайно важны для предсказания структурных модификаций химических соединений, способствующих повышению их биологической активности. В этом заключается основная ценность методологии QSAR – необходимого инструмента для рационального синтеза лекарственных препаратов.

# Место QSAR в системе оценки мутагенности

- Методология QSAR может быть с успехом использована для внеэкспериментального прогноза активности новых соединений, если они относятся к тому или иному ряду химических соединений, для которых уже имеются уравнения QSAR.

QSAR является хорошим инструментом для внеэкспериментального прогноза.

# Спасибо за внимание!

