

И.В. Марков, А.В. Дмитриев, Г.А. Исаева,

В.А. Николаевский, П.П. Исаев

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАТЕНТНЫХ ФАКТОРОВ В СТРУКТУРНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛПРОПИОФЕНОНА

*Липецкий государственный педагогический университет,
Костромской государственный университет им. Н.А. Некрасова,
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко*

Резюме: В настоящее время накоплено большое количество экспериментального материала в отношении функции анестетиков в биологических системах, однако механизм их действия до сих пор неизвестен. Предлагаются некоторые конкретные результаты взаимозависимостей, полученные в развитии количественных соотношений "структура - активность" для различных соединений из семейства анестетика

Ключевые слова: Фенилпропиофенон, критерий Кайзера, биологические процессы.

Актуальность. Соединения ряда фенилпропиофенона, в определенных концентрациях, способны блокировать нервную проводимость при проводниковой и поверхностной анестезии. Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплен огромный экспериментальный материал по функционированию анестетиков в биологических системах, в целом, механизм их действия остается загадкой. Одним из перспективных подходов к решению данной проблемы является построение количественных соотношений структура – активность (КССА) [1], выяснение происхождения которых, позволяет получить представления о молекулярных механизмах действия исследуемых анестетиков [2]. Традиционный метод построения КССА – регрессионный анализ, позволяет исследовать зависимость какого-либо одного индекса биологической активности от множества физико-химических параметров молекул анестетиков. Физическая интерпретация данного уравнения позволяет получить представление лишь об одной из множества лимитирующих стадий молекулярного действия анестетика. Очевидно, что для решения данной задачи перспективным является использование многомерных статистических методов систематизации структурных и биологических данных. Например, применяемый в данной работе статистический метод – факторный анализ [3], позволяет обнаружить латентные (скрытые) факторы, объясняющие связи между структурными и биологическими данными и, следовательно, позволяет получить более «объемное» видение структурных и биологических данных.

Материал и методы исследования. В качестве объекта исследования использовались соединения ряда фенилпропиофенона, структура которых приведена в работе [4].

Таблица 1

Физико-химические параметры молекул ряда фенилпропиофенона и методы их оценивания

Физико-химический параметр	Метод оценивания
Компоненты тензора поляризуемости α_{ij}	MNDO/AM1 [5]
Средняя поляризуемость α	MNDO/AM1 [5]
Молекулярная анизотропия γ	MNDO/AM1 [5]
Оптическая анизотропия δ	MNDO/AM1 [5]
Площадь свободной поверхности S_A	Метод М. Коннолли [6]
Площадь молекулярной поверхности S_M	Метод М. Коннолли [6]

Исключенный объем растворителя V_s	Метод М. Коннолли [6]
Овальность O	Метод М. Коннолли [6]
Температура кипения t_b	Аддитивная схема [7]
Температура замерзания t_f	Аддитивная схема [7]
Критическая температура t_c	Аддитивная схема [7]
Критический объем v_c	Аддитивная схема [7]
Критическое давление p_c	Аддитивная схема [7]
Коэффициент распределения в системе н-октанол/вода p	Аддитивная схема [7]
Молекулярная рефракция MR	Аддитивная схема [7]
Константа Генри K_G	Аддитивная схема [7]
Энергия Гиббса G	Аддитивная схема [7]
Теплота образования H_f	Аддитивная схема [7]
Главные моменты инерции I_i	MM+ [8]
Потенциал ионизации I	MNDO/PM3 [9, 10]

В качестве индексов местноанестезирующей активности использовались минимальная блокирующая концентрация при проводниковой (MBC_{cond}) и поверхностной (MBC_{surf}) анестезии, длительность проводниковой анестезии (T_{cond}) и индекс Ренье (IR). В качестве количественной меры токсичности использовался индекс LD_{50} . В качестве структурных молекулярных дескрипторов использовался достаточно широкий набор физико-химических параметров молекул анестетиков.

Факторные нагрузки оценивались методом главных компонент. Количество факторов определялось исходя из критерия Кайзера [3].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведения статистического анализа структурных и биологических данных производных фенилпропиофенона установлено:

1. Количество общих факторов, согласно критерию Кайзера (критерий Кайзера рекомендует рассматривать лишь факторы, чьи собственные значения превышают 1), равно 6 (Рис. 1).

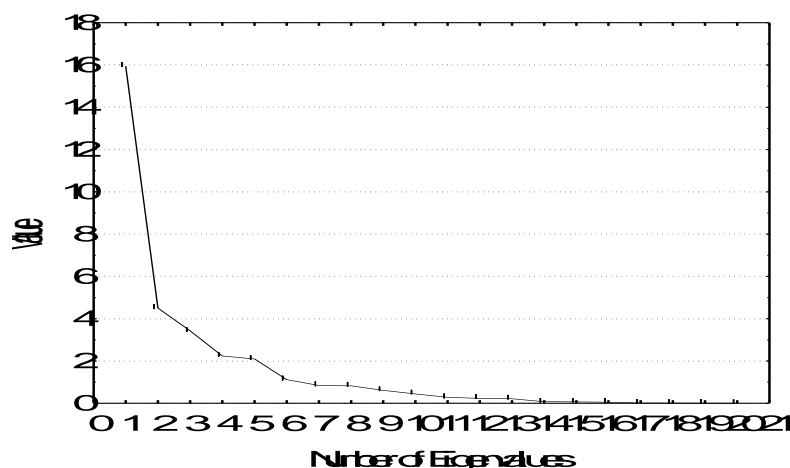


Рис. 1. Собственные значения факторов.

2. Используемых структурных данных (табл. 1) недостаточно для исследования всех биологических процессов, характеризуемых индексами MBC_{cond} , T_{cond} , MBC_{surf} , IR и LD_{50} . Действительно, как следует из таблицы факторных нагрузок (табл. 2), факторные нагрузки больше 0.700 только для переменных MBC_{cond} , IR , LD_{50} (табл. 2). Факторные нагрузки для других переменных малы.

Таблица 2

Факторные нагрузки для структурных и биологических данных

Переменные	Фактор	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
------------	--------	----------	----------	----------	----------	----------

	1					
MBC _{cond}	-0,843	0,136	0,108	-0,216	0,029	0,183
T _{cond}	0,655	-0,002	-0,211	-0,266	-0,026	0,530
MBC _{surf}	-0,508	0,340	-0,188	0,216	-0,337	0,047
IR	0,023	-0,207	-0,177	-0,820	-0,201	0,114
LD ₅₀	0,005	-0,063	0,411	-0,052	0,268	-0,718
α_{xx}	0,670	-0,530	0,458	-0,001	0,020	0,079
α_{yy}	0,339	0,730	-0,006	-0,451	0,250	-0,043
α_{zz}	0,495	-0,222	-0,321	0,591	-0,185	0,070
α_{xy}	0,174	0,452	0,091	-0,131	-0,698	0,247
α_{xz}	0,247	0,809	-0,177	0,368	0,185	-0,013
α_{yz}	0,428	-0,728	0,181	0,192	0,150	0,019
α	0,975	0,075	0,006	0,112	0,054	0,063
γ	0,579	0,027	0,741	0,206	-0,053	-0,096
δ	0,012	-0,001	0,959	0,037	-0,079	-0,127
S _A	0,951	0,137	0,032	-0,154	0,127	0,077
S _M	0,969	0,087	-0,149	-0,033	0,040	0,089
V _S	0,968	0,123	-0,010	-0,108	0,107	0,085
O	0,841	0,169	0,205	-0,212	0,200	0,084
t _b	0,905	0,169	0,168	0,209	-0,255	-0,038
t _f	0,845	0,228	0,047	0,305	-0,237	-0,104
t _c	0,857	0,139	0,211	0,242	-0,349	-0,060
v _c	-0,903	-0,062	0,155	0,105	-0,284	-0,149
p _c	0,992	0,061	-0,032	0,003	0,030	0,029
p	0,922	-0,338	-0,002	-0,060	0,001	0,010
MR	0,989	0,064	0,027	0,077	-0,079	-0,014
K _G	0,246	0,742	0,110	0,405	-0,312	-0,184
G	0,767	-0,181	0,218	0,040	-0,422	0,186
H _f	-0,561	0,294	-0,352	-0,108	0,586	-0,097
I ₁	0,036	0,796	0,350	0,021	-0,114	0,336
I ₂	0,852	-0,227	-0,125	-0,121	0,019	-0,385
I ₃	0,864	-0,135	-0,092	-0,122	0,019	-0,388
I	-0,387	-0,098	-0,496	-0,661	0,166	-0,242

Фактор 1 отвечает за биологический процесс, характеризуемый индексом MBC_{cond}. Интерпретируя полученный результат по аналогии с работой [2], можно утверждать, что фактор 1 отвечает за процесс адсорбции анестетиков на поверхность биомембраны в устья ионных каналов. Фактор 4 отвечает за биологический процесс, характеризуемый индексом Ренье IR. Фактор 6 отвечает за биологический процесс, характеризуемый индексом LD₅₀.

Литература

1. Нижний С.В., Эпштейн Н.А. // Успехи химии, 1978, Т.47, Вып.4, С.739-772.
2. Исаева Г.А., Дмитриев А.В., Исаев П.П. // Биофизика, 2000, Т.45, №6, С.1066-1071.
3. Livingstone D. Data Analysis for Chemists. – Oxford: Oxford University Press, 1995. – 239 p.
4. Исаева Г.А., Дмитриев А.В., Николаевский В.А., Исаев П.П. // Прикладные информационные аспекты медицины, 1999, Т.2, №2, С.7-15.
5. Dewar M.J.S., Zebisch E.G., Healy E.F. et al. // J. Am. Chem. Soc., 1985, V.107, №15, P.3902-3909.
6. Connolly M. // J. Mol. Graphics., 1993, V.11, P.111-121.
7. Рид Р., Шервуд Т. Свойства жидкостей и газов. – Л.: Химия, 1971. – 704 с.
8. Sprague J.T., Tai J.C., Yuh Y., Allinger N.L. // J. Comput. Chem., 1987, V.8, P.581-603.
9. Stewart J.J.P. // J. Comput. Chem., 1989, V.10, №2, P.209-220.
10. Stewart J.J.P. // J. Comput. Chem., 1989, V.10, №2, P.221-264.

I.V. Markov, A.V. Dmitriev, G.A. Isaev, V.A. Nikolaevsky, P.P. Isaev
**LATENT FACTORS INVESTIGATION OF STRUCTURAL AND BIOLOGICAL DATA IN PHE-
NYLPROPIONPHENONE DERIVATIVES**

*Lypetsk State Pedagogical University
Kostroma N.A. Nekrasov State University
Voronej state medical academy*

Abstract. At present great experimental material is accumulated concerning the function anesthetics in biological systems, however their action mechanism is still unknown. The authors propose some concrete results of interdependencies, received in development of quantitative relations “structure – activity” for different compounds from anaesthetic family.