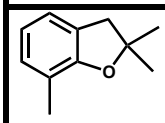
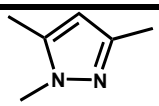
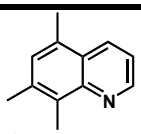
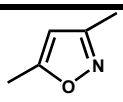
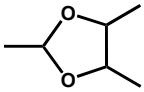
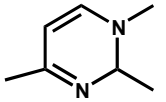
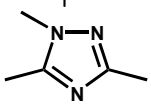
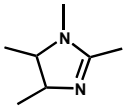
ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ФРАГМЕНТОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ТОКСИЧНОСТЬ

Тюрина О.В, Сафарова В.И, Кирлан С.А., Бетелина И.И.
Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа
Управление государственного аналитического контроля ОГУПР МПР РФ по РБ, г.Уфа

Тюрина О.В.
Сафарова В.И.
Кирлан С.А.
Бетелина И.И.
Башкирский государственный медицинский университет
Управление государственного аналитического контроля ОГУПР МПР РФ по РБ

В процессе компьютерных экспериментов при исследовании токсичности гетероциклических соединений и моделировании соединений с определёнными параметрами по системе SARD автоматически сгенерировано и количественно оценено влияние (информативность - r) в общей сложности более миллиона различных сочетаний функциональных групп. Для каждого из класса токсичности исследуемых соединений: чрезвычайно- и высокотоксичных ($ЛД_{50}$ менее 150 мг/кг), умереннотоксичных (от 150 до 5000 мг/кг), малотоксичных (более 5000 мг/кг), - характерны определённые сочетания функциональных групп, табл.1. Наибольшую вероятность токсичного влияния среди функциональных групп проявляют: $-NO_2$, >C=S, особенно в сочетании с -N=N- или $-NH_2$ группами; -O- с $>SO_2$. Наиболее благоприятное влияние, снижающее токсичность, оказывают сочетания фрагментов: -N=C<, -OH с >C=O; $>SO_2$ с >NH и >C=O. Влияние отдельных функциональных групп часто выражено неярко или неоднозначно. Например, тиогруппа индивидуально в небольшой степени характерна для умереннотоксичных соединений. Но она образует высокотоксичные сочетания с третичным азотом - для соединений, содержащих арильный фрагмент и оксигруппу при гетероцикле и дополнительно с атомами кислорода, у соединений, не содержащих оксигруппу при гетероцикле, табл.1.

При предварительной оценке токсичности соединений необходимо учитывать индивидуальное и совокупное влияние всех участвующих структурных фрагментов. Накопление фрагментов однонаправленного действия предполагает общий потенциальный уровень токсичности. Полученное дифференцирование структурных признаков по токсичности может использоваться, (в том числе вне компьютерного прогноза) при выборе или моделировании оптимальных по токсичности структур соединений с целевым свойством.

Таблица 1. Некоторые фрагменты (арил)гетерилпроизводных гетероциклических оксикислот, характерные для чрезвычайно- и высокотоксичных соединений - «токсофоры» и для малотоксичных « антитоксофоры»

(«токсофоры»)			«антитоксофоры»		
Азот, кислород и серусодержащие фрагменты					
-NH-	**>C=S**	**-N=N-**	**-NH-**	**>S=O**	**-N=C<**
(-O-)-(>N-)-(-S-)			(>N-)-(-NH-)-(>C=O)		
(>N-)-(-N=C<)-(-O-)			(-NH_2)-(>C=O)-(-N=C<)		
(-CH3)-(-NH-)-(>C=O)			(>C=O)-(-NH-)-(>C=S)		
(-NH2)-(>C=S)-(-N=N-)			(-OH)-(-CH_2het)-(C=C)		
(-CH3)-(>C=C<)-(-NO2)			(-NH-)-(>C=C<)-(-O-)		
(-O-)-(>SO2)			(>S=O)-(>C=C<)		
(-CH3)-(>SO2)-(-O-)			(-N=C<)-(-S-)-(>C=O)		
галогенсодержащие фрагменты					
(-CH_2-)-(Cl)			**-CCl_3**	**-Br**	
(>CH-)-(-CH_2-)-(Cl)			(-O-)-(>C=C<)-(Br)		
(Cl)-(>C=C<)-(Cl)			(>CH-)-(CCl_3)		
			(>N-)-(>CH-)-(F)		
фенилсодержащие фрагменты					
(-N=N-)-(2,5-Ph)-(Cl)			(-CH2het)-(2,5-Ph)-(>N-)		
(>C=O)-(-O-)-(2-Ph)			(-CH3)-(2-Ph)-(-O-)		
(-OH)-(>C=O)-(2-Ph)			(>N-)-(4-Ph)-(Cl)		
(-CH2-)-(>CH-)-(2,3,5-Ph)			(-NO2)-(3,5-Ph)-(>C=O)		
2,3,4,5-Ph			(Cl)-(2,3,4-Ph)-(F)		
гетероциклы