

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA MAXSUS
TA'LIM VAZIRLIGI**

**SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI
TABIIY FANLAR FAKULTETI
KIMYO YO'NALISHI**

FIZIKAVIY KIMYO KAFEDRASI

**Mavzu: ISIDA dasturi yordamida “struktura- xossa” o'zaro bog'liqligini
o'rganish**

MALAKAVIY BITIRUV ISHI

**Bajardi: “Kimyo” ta'lim yo'nalishi
4-bosqich talabasi
Ismatov Davlat**

**ILMIY RAHBAR:
prof.Muhamadiev N.Q.**

Annotatsiya	3
I.Kirish	5
II.Adabiyotlar sharhi. Kvant-kimyoviy hisoblashlar va ularning metodlari	6
2.1. Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasida “Ushlanish kattaligi – xossa” o’zaro bog’liqliklari	6
2.2. Suyuqlik xromatografiyasida turg’un faza	9
2.3. Murojaat fazalarining selektivligi	11
2.4. Xromatografik kolonka	12
2.5. Harakatdagi faza	15
2.6. Detektorlar	20
2.7. Azot saqlagan geterosikllar yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi	25
III. Asosiy qism. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini YuSSX usulida o'rganish	27
3.1. Tadqiqot usullari va manbalari	27
3.2. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi	28
3.3. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi mahsulotini fiziologik faollikka PASS dasturida tekshirish	30
3.4. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi mahsulotlarini YuSSX usuli yordamida sifat va miqdoriy analiz	31
3.5. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi YuSSX usulida aniqlash	32
3.6. Olingan natijalar va ularning muhokamasi	34
3.7. Ba’zi geterosiklik birikmalar YuSSX da “Xossa-struktyra” o‘zaro bog’liqligining amal qilishi	36

**Samarqand davlat universiteti tabiiy fanlar fakulteti kimyo bo'limi bitiruvchisi
Ismatov Davlatning ISIDA dasturi yordamida “struktura- xossa” o'zaro
bog'liqligini o'rganish mavzusidagi malakaviy-bitiruv ishining**

ANNOTATSIYASI

Mavzuning dolzarbligi. Ma'lumki, izoxinolin qatori brikmalari turli xil biologik, fizologik xususiyatlarni namoyon qilganligi uchun ko'pchilik dorivor moddalar tarkibiga kiritilmoqda. Misol uchun kodein – pentalgin (og'riq qoldiruvchi), papaverin – papazol (qontomirlarni kengaytruvchi), digidroizoxinolinlar – no-shpa, tetragidroizoxinolinlar – leroman kabilar meditsinada keng qo'llanilib kelmoqda.

Izoxinolin qatori brikmalarini xossalarini va ularni olish hamda ishlab chiqarish jarayonlari reaksiyalarini termodinamikasi va kinetikasini oldindan o'rganish uchun moddalar va jarayonlarni kompyuter orqali moddellashtirib va kvant-kimyoviy hisoblashlarni amalga oshirib turli kimyoviy va fizik taxlilarsiz xulosalar chiqarmoqdamiz.

Ishning maqsadi – Ba'zi izoxinolin qatori moddalarining olish reaksiyalarini kvant-kimyoviy baholash.

Ishning vazifalari:

1. YuSSX usulida ushlanish kattaliklari qonuniyatlarini o'rganishga doir ishlarni yig'ish va umumlashtirish.
2. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini amalga oshirish.
3. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini YuSSX usulida o'rganish uchun sharoit tanlash.

4. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini YuSSX usulida o'rganish va olingan natijalarni tahlil etish.

Ishning ilmiy yangiliklari. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi YuSSX usulida o'rganildi.

Ishning amaliy ahamiyati. Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini YuSSX usulida o'rganish, reaksiya aralashmani ajratish, jarayonni maqbullashtirish, hamda reaksiyaning borish qonuniyatlarini o'rganish imkonini beradi.

Tadqiqot ob'ekti va predmeti.

Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi.

YuSSX usulida gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasi.

Tadqiqot usullari va uslubiyatlari.

-Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX).

-Statistik usullar (korrelyatsion va regression analiz).

Ishning tuzilishi va tarkibi. Ishga kirish, adabiyotlar sharhi, asosiy qism, xulosalar va adabiyotlar ro'yxatidan iborat bo'lib, 54 bet, kompyuterda yozilgan, ish 5 jadvallar, 3 rasm keltirilgan.

I.KIRISH

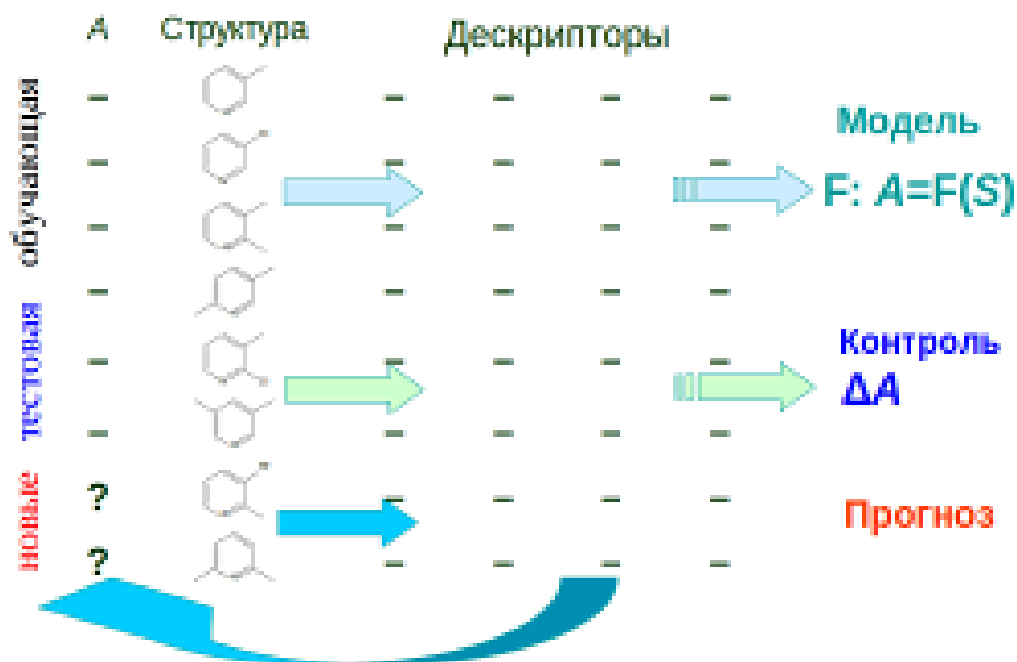
Ma'lumki, izoxinolin qatori moddalari biologik faollik namoyon qiladigan moddalar qatoriga kirib, ko'plab o'simliklar tarkibida uchraydi va ularning sintezi bo'yicha ilmiy tadqiqotlar jadal olib borilmoqda. Fizikaviy kimyo va kimyoviy ekologiya kafedrasida ham qator yillardan buyon O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi O'simlik moddalari kimyosi Instituti bilan hamkorlikda (katta ilmiy xodim V.I. Vinogradova rahbarligida) izoxinolin qatori moddalarini xromatografiya usullarida o'rganish bo'yicha qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Mazkur malakaviy bitiruv ishi qayd etilgan ilmiy ishlarning ajralmas qismi bo'lib, Gomoveratilaminni olein kislota bilan kondensatlanish reaksiyasini YuSSX usulida o'rganish olingan.

II. ADABIYOTLAR SHARHI

"STRUKTURA - XOSSA"/ "STRUKTURA FAOLLIK" NISBATINI MIQDORIY TADQIQOTI METADALOGIYASI

Kimyoviy birikmalar xossalarini "struktura-xossa"/ "struktura-faollik" miqdoriy nisbatlarini izlash asosida komyuter bashoratlashning usullari xossalari oldindan berilgan moddalarni shakillantirishda (yasashda) va yangi moddalarning xossalarini bashoratlashda qo'llaniladi. Ushbu usullarning qo'llanilishi vaqtni qisqartirish yangi birikmalarning sentizi bo'yicha va xossalarini tasvirlash xarajatlarni qisqartirish imkonini beradi. keyingi 20 yilda mikroelektronika, ekalogiya, tibbiyot, farmasevtika va boshqa sohalar uchun zarur bo'lgan yangi matiriallarning sonini oshirish bilan QSAR / QSPR usullariga bo'lgan talab keskin oshdi. Bu usullar faol rivojlanmoqda ularni qo'llanilish sohasining doirasi kengaymoqda. Masalan, bugungi kunda QSPR sohasida chop etilgan ishlarning 29 % polimerlarni, 19 % katalizatorlarni, 16 % nonomateriallarni, 12 % super kritik holatni, 10 % ionli suyuqliklarni va 2 % keramika materiallarni tekshirishga bag'ishlangan [1].

QSAR/QSPR metadalogiyasi va ular asosidagi usullarning qo'llanilishiga ko'plab monagrafiyalar, sharhlar va maqolalar bag'ishlangan [1–8]. QSAR / QSPR metadalogiyasi malekula strukturasining o'zgarishi moddaning makroskopik xossa (masalan, biologik faollik yoki fizik kimyoviy xossalar) o'rtasidagi bog'liqlik mashinali o'rgatishning statistik apparati yordamida funksional bog'liqlik ko'rinishida hisoblanadi. QSAR / QSPR metadalogiyasining oddiy sxemasi 1 – rasmda berilgan.



2.1-rasm. QSAR/QSPR tuzilish metodologiyasi

- **Структура Deskriptorlar**

- **Model**

- $F : A = F(s)$

- **Nazorat**

- ΔA

- **bashorat**

- **1 – rasm.** QSAR / QSPR metodologiyasi sxemasi.

Tekshiriladigan xossalarning faolliklarning ma'lum qiymatlari bilan birikmalar strukturalari to'plami asosida ma'limotlar bazasi shakllantiriladi. Keyin o'rgatuvchi tanlab birikmalarini qullab, xossa qiymatlari va malekula strukturasida xaqidagi ma'lum informatsiyalarni kodlashtirgan malekulyar deskriptorlar to'plami o'rtasida funksional bog'liqlik (model) tuziladi. QSPR materiallarida chiqish ma'limoti (funktsiyasi) sifatida sintiz uchun olingan dastlabki komponentlar va tashqi sharoitni ifodalovchi xarakteristikalar ham ishlatilishi mumkin. Modelning bashoratlash qobiliyati nazorat tanlovchidagi moddalar yordamida baholanadi. Model tuzilgandan va uning

bashoratlash qobiliyati baholangandan keyin, u yangi birikmalar xossalarini (faolliklari) bashoratlashda ishlatilishi mumkin.

Ma'limotlar bazasini o'rgatuvchi va nazorat tanlovga ajratilgan. Masalalari [8] sharxda bayon etilgan.

2.1.QSAR / QSPR usullarining tasniflanishi

QSAR/QSPR usullarining tasniflanish [3] sharxda molekula strukturasining ifodalanishi yoki deskriptorlar berilishi usulidan kelib chiqqan holda berilgan:

- 1 D QSAR – aktivliklar xossani umumiy malekulyar xarakteristika bilan nisbatlarini izlash: pK_a $\log P$ va h.z. [10–14].
- 2 D QSAR – strukturaning 2 D (tapalogik) xarakteristikallari asosida korelatiya tuzish, masalan, bog'liqlik indikislari, 2 D farmakoforlar va boshqalar [15–18]. Ushbu usullar ionli malekulalarni tuzishda qanchalikka ega chunki ularda strukturaning fazoviy xarakteristikallari hisobga olinadi;
- 3 D SQAR – deskriptorlar sifatida malekulyar maydon potentsiallarini qo'llab, molekula 3 D geometriyasi asosida korelatiyani tuzish [1 – 7 ,19];
- 4 D SQAR – 3D SQAR doirasida ligandlar ansambillarining konformatsiyasi haqidagi informatsiyadan qo'shimcha foydalaniladi [20];
- 5 D SQA – 4D SQAR doirasida ligandning oqsil bilan bog'lanishidagi konformatsiyada bo'ladigan konformatsiya haqidagi informatsiyadan qo'shimcha foydalaniladi.
- 6 D SQAR – 5 D SQAR doirasida qo'llaniladi, erituvchining tasiri haqidagi informatsiyadan qo'shimcha foydalaniladi [22].

2.2.Natijalarni statistik tahlil usullari

QSAR/QSPR modellarini tuzish uchun mashinali o'rgatishning turli usullari qo'llaniladi. Ularning maqsadi kerakli parametrlari bilan (Deskriptorlar bilan) bog'liq parametrlar (xossa, faollik) o'rtasidagi bog'liqliklarni topish. Ushbu usullarning ko'pchiligi [8] sharxda qaralgan. [3] ish mualliflari QSAR/QSPR usullarini modellarini tuzish uchun qo'llaniladigan statistik tahlil usullarining tiplari buyicha

ajratadi: chiziqli va chiziqli emas.

2.2.1. Statistik tahlilning klassik chiziqli usullari

QSAR/QSPR maqsadi uchun ananaviy ishlatiladigan ko'plamchi chiziqlar regirissiyasi (Multiple Linear regression MLR), xususiy qisqa kvadratlar usuli asosiy komponentlarga regrisiya (Partial Least Squares, RSR) grebnev regressiya (Principal Components Regression, RR) [23].

Ma'limotlarni statistik tahlil usullari. QSAR/QSPR modellarni tuzish uchun mashenali o'rganishning turli usullaridan foydalaniladi. Ulardan maqsad muhim ma'limotlari (deskriptorlar) va bog'liq jarayonlar (xossa, faollik) o'rtasidagi bog'liqlikni topishdir. Ularning ko'pchiligi [8] sharhda qaralgan.

Deskriptorlar bugungi kunda 5000 dan ziyod deskriptorlar ishlab chiqilgan va yozilgan malekula u yoki bu xossasini ifodalash uchun. Mos ravishda ularni hisoblash DRAGON [33], CODESSA [34] va boshqa dasturiy ta'minotlar ishlab chiqilgan. Deskriptorlar tiplarining klassifikatsiyasi [1] sharhda keltirilgan:

- Konstitutsion (turli tipdagi atomlar sonini nisbiy harakterlaydi);
- Topologik [35]. Ularning asosida molekulani molekulyar grafik holida ifodalash yotadi. Topologik deskriptorlar smennosti haqidagi ma'limotlarni va atomlar o'rtasidagi topologik masofani o'zida mujassamlashtirigan topostrukturli va ulardan tashqari atomlarning elementar mansubligi va gibridlanishini ifodalovchi topokimyoviyga bo'linadi. Topologik deskriptorlar o'rtasida fragment deskriptorlari muhim rol o'ynaydi. Ular ma'lekula strukturasida u yoki bu fragmentning bo'lishi yoki bo'lmasligini ko'rsatadi.
- Fizik kimyoviy (eruvchanlik, dipol momentlari, farmal zaryad, liofillik va boshqalarni harakterlaydi);
- Kvant kimyoviy yarim empirik usullar funksional zichlik usuli va boshqa kvant kimyoviy usullarda hisoblanadigan atomlardagi xususiy zaryad, qutublanuvchanlik, arbitallar energiyasi va boshqalarni harakterlaydi.
- Strukturli geometrik (molekula fazoviy geometriyasi shakli va sirt potentsiali

funksional guruhlar orasidagi masofani harakterlaydi).

- Molekulyar maydonlar deskriptorlari molekulalar atomlari o'rtasidagi va ular molekulalar atrofidan tuzilgan uch o'lchamli ionlar tugunlarida joylashgan namuna atomlari o'zaro ta'sir energiyasi sifatida hisoblanadi.

QSAR/QSPR usullarining muhim elementi kimyoviy strukturani ma'lumotlar bazasida saqlash va ma'lum kompyuter dasturlarida ishlash imkoniyatini bermaydigan standart almashadigan formatlarda ifodalanishidir [24].

Fauller formatlarni bir–biriga o'tkazish uchun maxsus dasturlar ishlab chiqilgan (ChemAxon, OpenBabel, Avagadro va boshqalar).

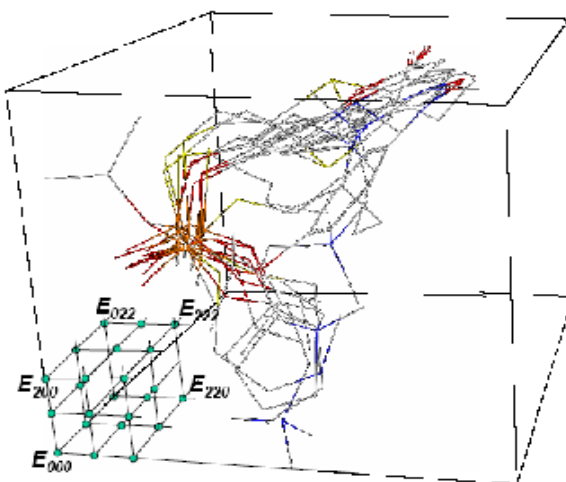
2.2.2. 3D QSAR / QSPR usullari

3D QSAR / QSPR yondashuvga qaraganda nisbattan oddiy va ko'plab ma'limotlar masalasini analiz qilishda moslashgan 2D QSAR/QSPR klassik usullari yangi moddalarni ayniqsa supramolekulyar sistemalarni tuzishda chegaralanishlarga ega. Xususan ular 1) stereoizomerlarning farqlanishi natijasi bo'lgan molekula fazoviy tuzilishining xos tomonlarini xisobga olish imkonini bermaydi. 2) Ligandning ion ma'lekulalararo o'zaro ta'sirini atroflicha ifodalash imkonini bermaydi. 3) ushbu usullar doirasida ligandlarning komplekslari fazoviy tuzilishini qarash yo'li bilan natijalarni interpretatsiya qilish imkoniyati yo'q.

Molekulalararo komplekslar xosil bo'lishiga molekulyar kimyoviy birikmalarning amaldagi barcha xossalari ularning fazoviy tuzilishiga bog'liq bo'ganligi uchun bugungi kunda 3D QSAR usullari yangi biologik faol moddalarni izlashda xususan dorivor preparatlarni yaratishda 3D QSAR usullari esa yangi materiallarni konstrukturlashda birikma va supramolekulyar komplekslarning xossalarni kompyuterli bashoratlash uchun istiqbolli quroldir. 3D QSAR usullari va ularning birikmalar biologik faoliklarining bashoratlashda qo'llanilishiga ko'plab monografiya va sharhlar bag'ishlangan [17,38].

3D QSAR usullari. 3D QSAR ning standart usullaridan yondashuvlar asosini legandlarning biologik faolligi molekulyar maydondagi biologik nisbat bilan o'zaro ta'sirda bo'ladi degan holat tashkil etadi. Ushbu usullar doirasida bunday maydonlarni ifodalash uchun molekulyar maydonda tanlangan atomlar va uch o'lchamli turning tugunlarida joylashtirilgan namunaviy atomlar o'rtasida ta'sir energiyasi hisoblanadi. Ular ta'sirning bunday energiyasi molekulyar maydonlar potentsiallari sifatida qaraladi. Xisoblash natijalari asosida matriya shakillantiriladi. Uning har bir qatori legand molekulasiga har qaysi ustun esa tur tuguni berilgan tugunlardagi o'zaro ta'sir energiyasi javob beradi. O'zaro ta'sir energiyasi qiymati va biologik faollik qiymati o'rtasidagi miqdoriy nisbatlar mashinali o'rgatish usullari bazasi statistik tahlil yordamida olinadi.

CoMFA. Tarixan birinchi va hozirgi kunda ham keng tarqalgan 3D QSAR usullaridan biri CoMFA dir (Comparative Molecular Field Analysis, Molekulyar maydonlarning solishtirma tahlili usuli. CoMFA usuli 1988–yilda Kramerom [39] tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib, unda deskriptorlar sifatida elektrostatik va sterik maydonlar potentsiallari qo'llanilgan uch o'lchamli gipotetik tugunlarida hisoblangan. Barcha molekulalardan har qaysi yunalishda 4°A va qadamiy 2°A bilan (2–rasm).



2.2–rasm. CoMFA usulida qo'llaniladigan birikmalarning tenglashtirilgan bazasi va gipotetik uch o'lchamli panjara

CoMFA usulida qo'llanilayotgan brikmaning tekshirilgan bazasi va uch o'lchamli gepotetik panjara odatda legand va biologik nishon o'rtasidagi kovalentmas o'zaro ta'sirni ifodalash uchun elektrostatik va sterik maydon yetarli deb hisoblanadi. Elektrostatik maydon potentsiaallarini hisoblash uchun tugunlarida vadorod atomlari joylashtirilgan zaryadi bir bo'lgan praton. Sterik maydon ptensiallarini hisoblash uchun esa sp^3 gibridlangan uglerod atomlari elketrostatik potentsiallari Kulon qonuni bo'yicha hisoblanadi. Sterikda esa Lennard Jons [16–12] potentsiallarini qo'llab statistik analiz uning standart usuli sifatida xususiy qisqa kvadrat usuli PLS (Partial Least Squares) dan foydalanilgan. COMFA usuli qator monagrafiyalar [5–7] va sharhlarda [40,41] bayon etilgan.

GRID. GRID (Graphic Retrieval and Information Display) usuli [42] COMFA usuliga muqobil sifatida qo'llaniladi. GRID dasturi ham molekula va uch o'lchamli panjara tugunlarida joylashgan namuna atomlari o'rtasida o'zaro ta'sirlarni hisoblaydi, lekin COMFA ga qaraganda qator ustunliklarga ega: birinchidan Linnard Jons 6–12 potentsiallari o'rniga nisbatan silliq 6–4 tipidagi potentsiallar qo'llaniladi. Ikkinchidan CRTD da turlicha tipdagi molekulalararo ta'sirlarni ifodalash uchun juda ko'plab har xil namuna atomlari va atomlar guruhlari ham qo'llaniladi.

Elektrostatik va sferik potentsiallarga qo'shimcha bog' potentsiali va girofoblik potentsiali hisoblashdi [44] GRID kuch maydoni GOLPE (General Optimal Linear PLS Estimation) dasturi bilan birgalikda glekogen fosforilaza ingibitorlarini tekshirish uchun qo'llanilgan va yaxshi statistik natijalar olingan.

CoMSIA. 3D QSAR da keng qo'llaniladigan boshqa usul molekulyar o'xshashlik indekislarni solishtiriladigan tahlil usuli (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA) [45]. COMFA usulini rivojlantiruvchi sifatida ishlab chiqilgan. Usul va uning modifekatsiyalangan variantlari [46,47] ishlarda atroflicha bayon etilgan. Ushbu yondashuv doirasida molekulyar o'xshashlik indekisi hisoblanadi ular deskriptorlar sifatida ishlatiladi. Hisoblashlar har qaysi molekulaning panjara tugunlarida joylashtirilgan radiusi $1\text{\AA}$, +1 zaryadi va gidrofobligi +1 bo'lgan

namunaviy atomni baza bilan solishtirish orqali amalga oshiriladi.

Molekulyar o'xshashlik indekislari yordamida ko'pgina elektrostatik, sterik, gidrofob maydon hamda vododrod bog'lanish maydoni ifodalanadi. CoMFA dan farqli ularoq ushbu usulda potentsiallarni ifodalash uchun Rauas tipidagi funksiyalar qo'llaniladi. Bu esa bir katakdan boshqasiga o'tishdagi keskin o'zgarishlarni oldini oladi va qo'shimcha potentsiallar uchun chegaraviy qiymatlar kiritishni talab etmaydi. Bundan tashqari CoMSIA usulida olingan modellar ko'rinishi holatiga oson interirerlanadi.

Yuqorida bayon etilgan 3D QSAR usullari ma'lum asosiy operatsiyalarni bajarilishini nazarda tutadi [3,19]. Legandlar bazasini shakillantirish birinchi bosqichda birikmalarning struktur formulasi va tajribaviy aniqlangan xossasi (faollik) dan iborat ma'limotlar bazasi shakillantiriladi. Yaxshi bashoratlash qobiliyatiga ega bo'lgan QSAR modellarini olish uchun a) barcha ligandalar bir xil nishonlar bilan $\varepsilon \rightarrow \psi$ mexanizimda bog'langan QSAR modellarini olish; b) faollik qiymatlari bir xil usulda olinganligi; c) faollik bir xil o'lchov birligiga keltirilishi ; g) faollik diapazoni imkoni boricha keng oraliqda kamida uch logarifmik birlikda bo'lishligi ; d) faollikning qiymati o'rtacha qiymatga nisbatan simmetrik bo'lishligi muhim.

3D geometriya genertasiyasi fazoviy geometrik strukturani tuzish uchun quyidagi yondashuvlar ishlatiladi.

Tajribaviy natijalari asosida ko'pgina malekulalar uchun uch o'lchamli struktura renginstrukli analiz (RSA) usulida aniqlanadi va elektron ko'rinishda ma'lumotlar ba'zasida saqlanadi. Masalan, tarkibida 500 tagacha atomlar bo'lgan kichik ma'lekulalar uchun struktura ma'kumotlar kimbrij kristallar ba'zasi (Protein Data Bank) yoki polipeptidlar va polisaxaridlar uchun oqsil molekulalarining ma'lumotlar banki.

Fragmentlar bibliotekasi 3D strukturani maxsus bibliotekada yig'ilgan fragmentlar asosida tuzish mumkin. Fragnmentlarning bog'lari uzunligi va burchaklari avvaldan maqbullashtirilgan bo'ladi shunday qilib fragmentlar o'rtasidagi

tarsion (qiralararo) burchaklar qiymatlarini mosligiga erishish talab etiladi.

2D dan 3D ga avtomatik konvertatsiya odatda molekula tuzilishi haqidagi informatsiyalar bir yoki ikki o'lchamli ko'rinishda saqlanadi, ularni uch o'lchamli kordenata sistemasiga o'tkazish zarur. CONCORD [48] va CORINA[49] kabi dasturlar jadvashtirilgan 3D geometriyani hosil qiladi. Geometriyani maqbullashtirish. Geometriyani maqbullashtirish uchun 3 ta yondashuv qo'llaniladi.

Molekulyar mexanika usullari. Kvant mexanika usullari (elektron zichlikni taqsimlanishi odatiy bo'lmagan molekulalar uchun yoki berilgan molekula uchun kuch maydoni parametrlari bo'lmagan hollarda qo'llaniladi kvant – kimyoviy usullar juda aniqdir, lepa xisoblashning murakkabligi usullarning kamchiligidir. Katta molekulalar uchun qo'llash imkoniyatini bermaydigan);

Gibrid usullar ushbu usullarning chatishtirilishidir. (kvant–kimyoviy usullarni qo'llab xisoblab bo'lmaydigan katta molekulalar uchun qo'llaniladi, ko'pincha kvant–kimyoviy ifodalashlar molekulaning ma'lum fragmenti (bo'lagi) uchun talab etiladi. Masalan fermentdagi faol markaz bunday holda molekulaning qolgan qismi molekulyar mexanika yordamida ifodalanadi).

Konformatsion tahlil. molekulalar qattiq strukturaga ega emas. Ularning geometriyasi doimiy o'zgarishda bo'ladi. Kenitik energiya hisobiga bir bog' atrofida aylanishi amalga oshadi, buning natijasida molekula turli vaqtlarda turlicha konformatsiya holatida bo'ladi. Ya'ni qiralar orasidagi burchaklari farq qiladigan fazoviy strukturalarda . modelni tuzish uchun barcha legandlar bazadan konformatsiyaga keltiriladi. Ularda legandlar biologik nishonlar bilan bog'lanadi. Bunday konformatsiyaga biologik faol deyiladi. Agar nishonning fazoviy strukturasi ma'lum bo'lsa, biologik faol konformatsiyani dokingini bajarib topish mumkin. Strukturasi aniq bo'lmaganda nishon legandlarning konformatsiyasini quyidagi energetik tanlanadi.

Uzluksiz molekulyar maydonlar asosida ifodalanish nishon va legant o'rtasidagi o'zaro ta'sirning fizik tabiatiga mos keladi. Uzluksiz molekulyar

maydonlarning amaliyotda qo'llanilishi mashenali o'rgatish yadro (kernels) bilan qayd etilgan o'lchamli deskriptorlar vektorlarini birgalikda ishlatilishi olib keladi.

Bunday statistik model parametrlarning oxirigi soni deskrit to'plash emas, balki, regression koeffitsiyentlarning uzluksiz maydonidan tashkil topgan [58].

Taklif etilgan yondashuvni xemoinformatikada funksional ma'lumotlar analizida statistik usullarning dunyo amaliyotida birinchi marta qo'llanilishiga misol deb xisoblash mumkin. Bugungi kunda xemoinformatikada uzluksiz molekulyar maydonlar bilan ishlash usullariga taluqli bo'lgan evristik harakterdagi chop etilgan ishlar juda chegaralangan. Jumladan [59,60] ishlarda karbinning molekulyar o'xshashlik indeksi bayon etilgan bo'lib, unda indeks molekula uchun elektron zichlik funksiyasi hosilasining integrali sifatida hisoblanadi. Ularning QSAR maqsadi uchun Dial yadro usullari mashenali o'rgatishning imkoniyatlaridan foydalanmagan holda uzluksiz molekulyar maydonlarning qo'llanilishining xususiy holi deb qarash mumkin.

[61] ishda uzluksiz molekulyar maydonlar yordamida molekulalarni solishtirish usulini tashqi o'xshashlik bilan solishtirish tamoyili asosida molekulalar strukturasining stirik va elektron moslikni o'tkazish usuli taklif etiladi.

Mashenali o'rgatishining yadroli usulini qo'llab birikmalar xossalarini bashoratlashga doir ko'plab ishlar talluqli masalan, tayng vektorlar mashenalari [62] molekulalarni chegaralangan va fiksirlangan o'lcham belgilarini vektorlar yordamida ifodalashga asoslangan.

MDU fizika fakultetining xeminformatika guruhida Boskin.I.I rahbarligida taklif etilgan yondashuv CMF (Continuous Molecular Fields, - uzluksiz molekulyar maydonlar usuli) dasturiy maket doirasida amalga oshirilgan. Uzluksiz molekulyar maydonlari metadalogiyasining matematik ta'minoti [56] ishda bayon etilgan.

2.3. Uzluksiz molekulyar maydonlarning metadalogiyasi

Uzluksiz molekulyar maydonlar usulining asosida molekulyar maydonlar yadrosining (kennels) xisoblash yotadi. Yadro $K(M_i, M_j)$ M_i va M_j molekulalar molekulyar maydonlarning o'xshashligini ifodalaydi va har qaysi tip maydonga javob beradigan yadroning chiziqli kombinatsiyasi sifatida hisoblash

$$K(M_i, M_j) = \sum_f h_f K_f(M_i, M_j) \quad (1)$$

bunda h_f – f tipdagi maydon uchun siljish koeffitsiyenti, $K_f(M_i, M_j)$ – i va j molekulalardagi atomlar jufti yadroning yig'indisi sifatida xisoblanadi.

$$K_f(M_i, M_j) = \sum_{l,m} k_f(A_{il}, A_{jm}) \quad (2)$$

bunda $k_f(A_{il}, A_{jm})$ – i chi molekulalardagi i atomi va j molekuladagi m –atomning f –tipdagi maydon bilan o'xshashligini ifodalovchi yadro. Uning qiymati f –tipdagi maydonlarda i molekuladagi i – atom va j – molekuladagi j – atom uchun uch o'lchamli fazo bo'ylab hosilani integrallash orqali hisoblanadi.

$$k_f(A_{il}, A_{jm}) = \int_{\mathbb{R}^3} \rho_{fil}(\mathbf{r}) \rho_{fjm}(\mathbf{r}) d^3\mathbf{r} \quad (3)$$

Srtrukturalar bazasini tenglashtirish molekulyar maydonlar potentsiallarini aniq hisoblash uchun panjara tugunlarida legandlarning barcha strukturalari fazoda bir xil va turli legandlar atomlar guruhlarining funksionalligining mos kelishidir. Tenglashtirish usuli ma'lumotlar ba'zasining strukturlash chinligiga bog'liq. Agar ba'zadagi barcha legandlar umumiy frahment (shablon) ni nomoyon qilsa, “atomning atomga” moslashuvi amalga oshiriladi. Har qaysi molekula oldindan berilgan shablon yordamida molekuladagi atomlararo masofa o'rtacha kvadrat chetlanishni o'rtasidagi masofaning minimallashtirish yordamida moslashtiriladi. Legandlarni umumiy fragment bo'lmagan holda moslashtirish atom atom skeliti asosida emas balki molekulyar maydon darajasida amalga oshirilishi mumkin. Bunday holda molekula fazoviy orentatsiyasining o'zgarishi orqali ular molekulyar maydonlarning maksimal

mosligi mosligiga erishiladi. Legandlarning bog'lanish biologik nishon tekisligida legandlar struktur elementlari o'xshashlik funksionallikka ega bo'lgan birikmadagi bilan bog'lanadi. Biologik faollikning ma'lum tipiga javob beradigan ushbu elementlarga farmokoforlar deyiladi. Legandlarni tenglashtirish uchun ham farmokoforilar izlanadi va molekulalarning fazoviy orentatsiyasi shunday amalga oshiriladiki bunda farmokoforlar bir–biriga qoplansin. Tenglashtirish bilan bog'liq muommolardan qutilish uchun 3D QSAR usullari ishlab chiqarilgan.

2.4. 3D QSPR usullari

Fan va texnologiyaning (energetika, mikroelektronikaformasevtika va h.z.) turli sohalarida supramolekulyar komplekslar xosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lgan xossalarni bashoratlash ilmiy va amaliy vazefadir. Keying yillarda adabiyotlarda gipotetik panjaralarni qo'llanilishiga asoslangan 3D QSAR usullarini ananaviylardan ushbu usullar uchun farq qiladigan obyektlar blok–legand molekulalararo komplekslarga qator usullarini qo'llashga bag'ishlangan ishlar paydo bo'ldi. Ushbu ishlarda 3D QSAR usullarining turli tabiatdagi supramolekulyar komplekslar xossalarini bashoratlashda qo'llash imkoniyatlari tadqiq etilgan. Masalan, ushbu chop etilgan ishlar ichida sellyuloza tolasida buyoqlar adsorbsiyasini bashoratlash buyicha [51,52] va metallar bilan organik legandlarning komplekslari xossalaridan kelib chiqqan metallokomplekslarning katalitik xossalarini bashoratlash buyicha ishlarni [53,54] qayd etish mumkin.

Adabiyotlarda qabul qilingan umumiy terminalogiyaga ko'ra shuni qayd etish mumkinki [4], 3D QSAR standart usuli sifatida 3D modellarni tuzishda molekulyar maydonlar asosida deskreptorlar hisoblanadigan usullar qabul qilingan. Shuning uchun ham 3D QSPR usullarga 3D QSAR standart usullarga o'xshab 3D deskreptorlarni hisoblash uchun geometrik yoki energetik xarakteristikalar qo'llanilgan yondashuv ishlatiladi [9,32].

Olingan natijalar turli tabiatdagi supramolekulyar komplekslar xossalarini bashoratlash maqsadida qo'llanilishining istiqboli ekanligini nomoyon etadi.

2.5. Molekulyar maydonlarning uzluksizlik tamoyili

Yuqorida qayd etilganidek 3D QSAR standart usullari uch ulchamli fazoviy panjara tugunlarida hisoblanadigan molekulyar maydonlar potentsiallarining aprrroksimatsiyasiga asoslangan va keyin statistik analizda deskriptorlar sifatida qo'llaniladi [5-7,39]. Bunday yondashuv qator muhim kamchiliklarga ega. Birinchidan statistik modellar panjaraning fazoviy orentatsiyasi va qadamiga sezgir. Ikkinchidan uzluksiz fizik ob'ekt bo'lgan molekulyar maydonni deskriptorlar to'plami kerakligi aniqlikda ifodalamaydi. Panjara qadamini kamaytirish ma'lum qiymat chegarasigacha mumkin. Undan pastda modelning statistik parametrlari deskriptorlar sonining oshishi hisobiga yana yomonlashadi. Panjara qadamining kattalashishi deskriptorlar sonining kamayishiga olib keladi, lekin bunda katta hajmdagi muhim informatsiyalar yo'qoladi.

Uzluksiz molekulyar maydonlarga asoslangan muqobil yondashuv [56,57] ishlarda taklif etilgan. Uning mohiyati molekulyar ob'ektlarning statistik aniqligi diskrit deskriptorlar to'plami ko'rinishida emas, balki fazoviy kordenatadan uzluksiz silliq funksiya (ya'ni uzluksiz molekulyar maydonlar) ko'rinishida amalga oshiriladi. Muolliflarning ko'rsatsihsicha bunga Gelbertova fazosida maxsus yadro funksiylarini yasash va ularning regression va klassifikatsion modellarini tuzish uchun qo'llash yo'li bilan erishiladi.

bunda $\rho_{fil}(\mathbf{r})$ - $\mathbf{r}$ radius vektorli nuqtadagi i -molekula i -chi atom uchun f tipidagi maydon qiymati; j – chi molekuladagi m – atom uchun qiymat. Har qanday molekulyar maydon birgina Gauss formulasi yordamida ifodalanishi mumkin:

$$\rho_{fil}(\mathbf{r}) = w_{fil} \exp(-\frac{1}{2}\alpha_f \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{il}\|^2) \quad (4)$$

bunda w_{fil} – f – chi tipdagi maydonda I – molekuladagi I -atomning hissa og'irligi; α_f – Gauss egri chizig'i kengligini ko'rsatuvchi f – tipdagi maydon uchun attenuatsiya omili; $\mathbf{r}_{il}$ – i -chi molekula I – chi atomning radius vektori CMF usulida turli tipdagi maydonlar uchun turlicha parametrlashtirishlar w_{fil} – beriladi, masalan, elektrastatik maydon uchun w_{fil} i -chi molekuladagi I -atomning xususiy zaryadini ifodalaydi, sterik maydon uchun – kattalik:

$$\rho_{fil}(\mathbf{r}) = E_{il}^{VDW} \exp(-\frac{1}{2}\alpha_f \left\| \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_{il}}{R_{il}^{VDW}} \right\|^2) \quad (5)$$

bunda E_{il}^{VDW} – Van – der – vaals radiusi.

Ushbu parametrlar Triplos ning kuch maydonidan olinadi. Gidrofobli molekulyar maydonlar molekula gidrofobligi kattaligiga berilgan tipdagi atomlarning qo'shgan xissasini tashkil etgan w_{fil} – koeffitsiyentlari ham beriladi. Vodorod bog'i hosil qilishiga nisbatan kislotalik va asoslik maydoni Abraxama A va B konstantalari kattaliklari berilgan tipdagi atomlarning qo'shgan xissasi w_{fil} – koeffitsiyentlari shaklida beriladi [63].

Gauss funksiyasi maydonning molekulyar approksilatsiyasi yadro $k_f(A_{il}, A_{jm})$ Analitik hisoblash imkoniyatini beradi:

$$k_f(A_{il}, A_{jm}) = \int_{\mathbb{R}^3} \rho_{fil}(\mathbf{r}) \rho_{fjm}(\mathbf{r}) d^3\mathbf{r} = w_{fil} w_{fjm} \sqrt{\frac{\pi^3}{(\alpha_f)^3}} \cdot \exp(-\frac{\alpha_f}{4} \|\mathbf{r}_{il} - \mathbf{r}_{jm}\|^2) \quad (6)$$

Sterik maydon holatida (6) ifodaning ko'rinishi o'zgaradi.

$$k_f(A_{il}, A_{jm}) = \int_{\mathbb{R}^3} \rho_{fil}(\mathbf{r}) \rho_{fjm}(\mathbf{r}) d^3\mathbf{r} = E_{il}^{VDW} E_{jm}^{VDW} \sqrt{\frac{8\pi^3}{(\beta_{il} + \beta_{jm})^3}} \cdot \exp(-\frac{\beta_{il}\beta_{jm}}{2(\beta_{il} + \beta_{jm})} \|\mathbf{r}_{il} - \mathbf{r}_{jm}\|^2), \quad \beta_{il} = \frac{\alpha_f}{R_{il}^{VDW}}, \quad \beta_{jm} = \frac{\alpha_f}{R_{jm}^{VDW}} \quad (7)$$

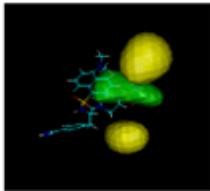
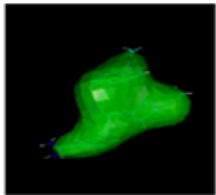
Yadro $K(M_i, M_j)$ hisoblanganidan keyin uni mshenali o'rgatishning biror usuli yordamida cheksiz sondagi o'zgaruvchilar vektorli operatorlar usuli (Support Vector

Machine, SVM), yadroli grebnev regressiya (Kernel Ridge Regression, KRR), qisqa kvadratlar usulining yadroli varianti (Kernel Partial Least Squares, KPLS) va boshqalarda ishlash uchun moslashtirilgan. Umumiy holda y_t xossa uchun regressiya tenglamasining ko'rinishini quyidagicha ifodalash mumkin:

$$y_t = \sum_j a_j K(M_t, M_j) + b \quad (6)$$

CMF usulining turli modifikatsiyalarida a va b parametrlaridan tashqari qo'shimcha parametrlar ham ishlatiladi. Yadroli grebnev regessiya (KRR) dab u γ tug'irlash koefitsenti Tayning vektorlar usulida esa parametri. Bu parametrlar eng yaxshi bashoratlash qobiliyatiga ega bo'lgan modellar olish uchun maqbullashtiriladi. Huddi shu maqsadida attenuatsiya omillari α_f va maydonlarning silliqalanish koefiotsiyentlari h_f ham maqbullashtiriladi.

CMF modellarining grafik ko'rinishi sxemasi 3 – rasmda berilgan.

<i>An'anaviy</i>	QSAR:	<i>Faollik</i>	$= F(X) = \sum c_i x_i$
CMF:		<i>Faollik</i>	$= F[X(r)] = \int C(r)X(r)dr$
<i>Faollik</i>	$= \int$		
		C(r)	X(r)
		<i>Regression koeffitsientlar maydoni</i>	<i>Gauss funktsiyalari bilan approksimirlangan molekulyar maydonlar</i>

3–rasm. Molekulyar maydonlar va regression koeffitsiyentlar maydonlarning vizualizatsiyasi

Yondashuvning ustunligi qarash. Misollar tanlanishiga uning kichik sezgirligi, turli tuzilishli sinflarga tauluqli birikmalarni bir model doirasida birlashtirishi va

turlicha joylashuvdagi formakofor guruhlarni potentsial faol legandlarni izlash imkoniyatining mavjudligidir.

[73,74] ishlarda bir sinfli yondashuv doirasida [90] ishda $\log K(ML)$ ni metallar va legand xarakteristikalarining funksiyasi sifatida yanada murakkabroq tenglama taklif qilingan:

$$(K(M_1L)/K(M_2L)) = \alpha E_{\infty} + \beta H, \quad (9)$$

bunda mos ravishda metal va legand uchun α va E_{∞} yumushoqlik, β va H qattiqlik.

2.6.Молекуляр структуралар дескрипторлари

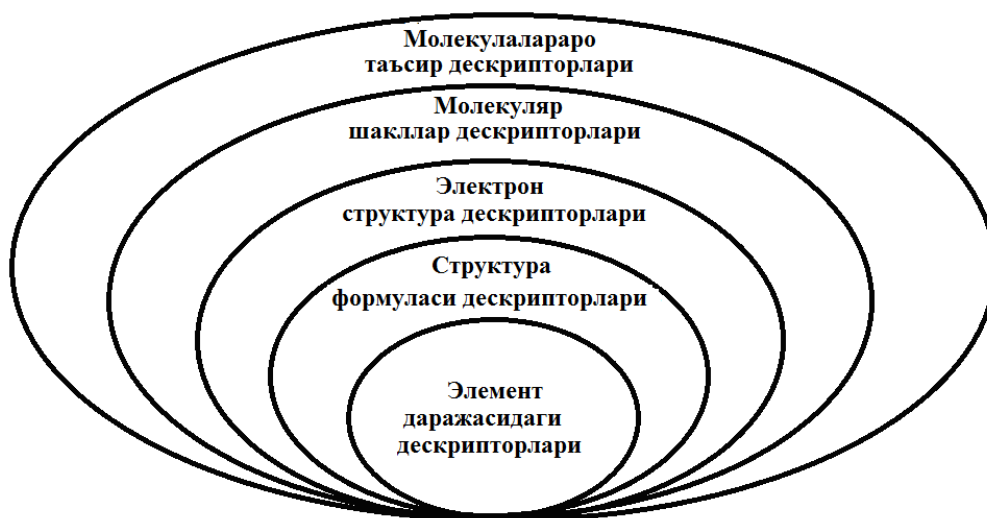
Молекуляр структуралар дескрипторлари энг кўп тарқалган дескрипторлардир. [157,235] ларда дескрипторлар 3 турга ажратилган: 1-тур дескрипторлари тоза (атомлар ўртасидаги бирорта эффектни ифодалайди) ва композитлига (икки ва ундан ортиқ эффектларни ифодалайди) фарқланади. Композитлилар уни- ва мультикомпозитлиларга бўлинади. Таклиф этилган классификация бўйича 2-тур дескрипторлар тажрибавий ва назарий олинган натижаларни баҳолаш қобилиятига асосланган. 3-тур классификацияда берилган дескрипторларни ифодалайдиган эффектларни ҳисобга олади.

Эффектларнинг 3 та - электронли (электрик), стерик ва молекулалараро категорияси мавжуд. Ушбу тур классификациянинг қўлланишига хусусий ҳолат, классик Ганч тенграмаси бўлиб [235], унда биологик фаоллик Гамет константаси функцияси (электрон эффекти), Тифт (стерик эффект) ва гидрофоблик константаси (молекулалараро ўзаро таъсир ҳисобига борадиган транспорт эффекти) сифатида ҳисобга олинади.

[358] да кимёвий бирикманинг ёзилишини ифодалаш учун турли даражадаги структураларга мос келувчи геометрик шакллар қўлланилади:

элементар даража→икки ўлчамли → уч ўлчамли → ҳажмий хосса → стереодинамик → стереоэлектронли структура → атроф–муҳит билан ўзаро таъсир.

Бунда ҳар қайси даражадаги ахборот ўзидан олдинги ахборотни ҳисобга олади. Қуйида молекуляр структура дескрипторларининг информацион мазмуни ифодаловчи схема келтирилган бўлиб, унда ҳар қандай олдинги босқич ўзидан кейинги босқич маълумотини ҳисобга олади. Баъзи ҳолатларда дескрипторлар ўзидан олдинги маълумотни сақламаслиги мумкин (масалан, молекулалараро ўзаро таъсир дескрипторларидан қутбланувчанлик ва гидрофоблик), лекин умуман олганда бундай ёндашув дескрипторлар таҳлилида жуда қулайдир.



Структура формула дескрипторлари. Молекуланинг структура формуласи кимёвий бирикмани ифодалашнинг кенг тарқалган усулидир. Структура формула дескрипторларидан энг кенг тарқалгани топологик индекслардир. Топологик индекслар молекула структура формуласини молекуляр граф G орқали ёрдамида ҳисобланади.

Молекуляр граф G молекулани икки ўлчамли ифодалаш бўлиб, учлари атомларга, қирралари эса кимёвий боғларга мос келади [101,102,151,153].

Бунда асосан скелет атомлар ва улар ўртасидаги боғлар қаралади. Кўп ҳолларда аралаш матрица $A(G)$ ва масофа матрицаси $D(G)$ қўлланилади. Аралаш матрица элементлари a_{ij} (граф учлари билан) графнинг i ёни j ёни билан боғланган ёки боғланмаганлигига қараб 1 ёки 0 қийматларга тенг бўлади. Бунда матрица катори ва устунидаги бирлик учлари даражасига тенг бўлади. Масофа матрицасидаги $D(G)$ нинг ҳар қайси элементи i ва j учларини бирлаштирувчи энг қисқа йўл бўлиб, d_{ij} билан белгиланади.

QSRR моделларда энг кўп қўлланиладиган топологик индекслар жумласига Плат индекси $F(G)$ (граф ёнлари даражасининг йиғиндисига тенг), Гордан-Скантлбер $Y(G)$ (масофа узунлигининг қийматига тенг), тўлиқ аралаш индекси $A'(G)$ (аралаш матрица барча нул бўлмаган элементлари йиғиндисига тенг), Рандишнинг боғланувчанлик индекси $\chi(G)$, эгилган гуруҳлар индекслари M_1G ва M_2G киради [151,342].

Масофа матрицалари асосида ҳисобланадиган дескрипторлар жумласига Винар индекси $W(G)$ [266], Хосойи индекси $Z(G)$, кутблилик сони $P(G)$, масофалар йиғиндиси $S(G)$, тугунлар ўртасидаги масофалар индекси $VDI(G)$ киради. Шунингдек, корреляцияларда “структура-хосса” дан фойдаланишга мисоллар [151,186,187,241] ларда келтирилган. Структура формула дескрипторлари сифатида молекуланинг электрон структура дескрипторларини қараш жуда қизиқарлидир.

Молекуланинг электрон структура дескрипторлари. Мураккаб молекулаларни квант-кимёвий ҳисоблашларда атомли ва молекулярли дескрипторлардан фойдаланилади. Молекулаларнинг кутблилиги уларнинг диполь моменти (μ) билан ифодаланади. Ушбу дескрипторлар модда “структура-хосса” си ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганишда кенг қўлланилади [268,324,343,361]. Диполь моменти билан бир қаторда баъзи ҳолларда кутблилик дескриптори сифатида икки атом зарядлари орасидаги фарқнинг топологик индекси, локал дипол индекси ва ҳоказолар

қўлланилади [273].

Ўзаро молекулалараро таъсир дескрипторлари. “Структура-хосса” ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрнатиш учун молекуланинг физик–кимёвий параметрлари бўлган кутбланувчанлик (α) ва молекуляр рефракция (MR) ишлатилади.

Молекула ташқи ўзгармас электр майдонига жойлашса, зарядларнинг тақсимланишида ўзгариш содир бўлади. У ҳолда натижавий диполь момент куйидаги ифода орқали топилади:

$$\mu = \alpha E$$

бунда α – молекуляр кутбланувчанлик; E – электр майдон кучланганлиги.

Кутбланувчанлик молекуляр рефракция билан боғлиқликдан фойдаланиб аниқланиши мумкин:

$$MR = \frac{4\pi N_A \alpha}{3}$$

Рефракция ўз навбатида молекуляр ҳажм билан боғланган:

$$MR = MV \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$$

бунда MV – молекуляр ҳажм.

MV ва α ни баҳолаш алоҳида олинган фрагментлар ўрганилган хоссаларнинг аддитивлиги [302] ёки квант-кимёвий ҳисоблашлар ёрдамида амалга оширилади [272,278,349,351,352].

“Структура-хосса” боғлиқликни таҳлил қилиш учун молекулалараро таъсир дескрипторларидан кенг тарқалгани биологик объектларда модданинг транспорт хоссасини белгиловчи липофиллигидир. Липофилликни миқдор жиҳатдан ифодалаш учун бирикманинг октанол–сув моделида тарқалиши (P) олинган. Бундай системанинг дескриптори сифатида бирикманинг нейтрал шакли учун $\lg P$ қиймати ишлатилади. Октанол–сув системасида бирикманинг

тарқалиши асосан молекула ҳажми ва унинг Н водород боғ ҳосил қилишига таъсир этади [340]. [340,341] ишларда молекуляр ҳажмнинг липофилликка қўшган ҳиссасини миқдор жиҳатдан ифодалашда молекуляр масса, молекуляр ҳажм, молекула майдони, молекуляр рефракция, молекула қутбланувчанлиги каби дескрипторлар ишлатилади.

Модданинг хроматографик ушланиши ҳам модданинг хоссасидир ва QSRR моделида “структура-хосса” ўртасида боғлиқликни ифодалаш нуқтаи назаридан бугунги кунда энг қизиқарлидир [339]. Шунинг учун ҳам “хроматографик ушланиш-хосса-структура” ўртасидаги боғлиқликни ўрганишда суюқлик хроматографиясининг қўлланилиши мақсадга мувофиқдир.

“Хроматографик ушланиш-хосса-структура” ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар. Юқори самарали суюқлик хроматографиясида хроматографик ушланиш ва молекула параметрлари (QSRR) ўртасидаги боғлиқликни миқдор жиҳатдан ўрнатиш учун қуйидаги тенглама қўлланилади [336]:

$$P = f(D) + \varepsilon$$

бунда P - хроматографик параметр; D – молекуляр структура дескриптори;

ε - тажриба хатосини ўз ичига олган ўзгармас катталиқ.

Бугунги кунга келиб мураккаб таркибли аралашмаларни ажратишда оксидлар ва синтетик нанозаррачалардан фойдаланишга доир ишлар чоп этилмоқда [68,69,160,161,213]. Улар, муаллифларнинг маълумотларига кўра, нанохроматографиянинг сезиларли даражада, яъни қарийб бир тартибга ажралиш жараёнини яхшилашга олиб келади. Бундан ташқари наноўлчамли хроматографик сорбентлардан фойдаланиш йўналиши бўйича ишлар ривожлантирилмоқда.

Янги синтез қилинган органик бирикмалар сонининг кескин ошиши ушбу бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари билан структуралари орасидаги боғлиқликни ўрнатиш муаммосини тадқиқотчилар олдида қўндаланг қилиб

кўйди. У ёки бу бирикмалар синфини ажратишнинг физик-кимёвий асосларини ишлаб чиқишда молекулалар тузилиши билан физик-кимёвий хоссалари (Ван-дер-Ваальс ҳажми, липофиллик, кутблилик, дипол моменти) ўртасидаги боғлиқликни ифодаловчи баъзи термодинамик характеристикалар, жумладан, ушланиш катталиги - $\ln k$, эркин Гиббс энергияси - ΔG , энтальпия - ΔH , энтропи - ΔS ўзгаришлари ўлчанади [161]. Бу катталикларни аниқлашда хроматографиянинг турли вариантлари ишлатилиши моддаларнинг ушланиш қонуниятларини ўрнатиш имконини беради. Ўрнатилган ушланиш қонуниятлари ўз навбатида аралашмаларни ташкил этувчи компонентларга ажратиш ва уларни идентификациялаш имкониятини яратади. Шунинг учун ҳам антибактериал хоссали пептид маҳсулотларини ажратиш ва идентификациясини амалга оширишнинг физик-кимёвий ёндашувини ишлаб чиқиш бўйича ишлар бажарилган [196].

2.8. QSAR– struktura va faollik o'rtasida miqdoriy bog'liqlik

QSAR – ingliz tilidagi **Quantitative Structure Activity Relationships gapning** qisqartmasi bo'lib, Struktura-Faollikning miqdoriy nisbatini anglatadi.

Zamonaviy kimyo fanining eng muhim vazifalaridan biri modda tuzilishi bilan xossasi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rnatishdir. Yangidan sintez qilinmoqchi bo'lgan organik birikmalar soni oshib bormoqda. Shuning uchun ham hali sintez qilinmagan yangi moddaning aniq xossasini miqdor jihatdan uning ma'lum fizik-kimyoviy xossalariга asoslanib aytish (bashoratlash) eng dolzarb vazifadir.

Tarixan bularning barchasi modda strukturasi bilan uning xossalari orasidagi miqdoriy bog'liqlikni topish va bu bog'liqlikni miqdoriy ko'rinishda, masalan, matematik tenglama ko'rinishida ifodalashdan boshlandi. Bu tenglama bir sonlar to'plamining (xossani ifodalovchi) boshqa sonlar to'plami (strukturani ifodalovchi) bilan bog'liqligini ifodalashi kerak. Xossani sonlar vositasida ifodalash juda oson – qator moddalarning fiziologik faolliklarini miqdoriy o'lchash mumkin. Kimyoviy

birikmalarning tuzilishini sonli ifodalash nisbatan qiyin masala. Bugungi kunda kimyoviy birikmalarning tuzilishini QSAR da sonli ifodalashda kimyoviy strukturalarning deskreptorlari deb ataluvchi kattaliklar ishlatiladi.

Deskreptor – organik birikma strukturasini xarakterlovchi parametr bo'lib, uning o'ziga xos tomoni shundan iboratki, u berilgan strukturaning o'ziga xos tomonini ifodalaydi. Umuman olganda deskreptor kimyoviy birikmaning struktur formulasidan hisoblanuvchi istalgan son – molekulyar massa, alohida tipdagi (masalan gibridlangan) atomlar, bog'lar yoki guruhlar soni soni, molekulyar hajm, atomlardagi xususiy zaryadlar va boshqalar bo'lishi mumkin.

QSAR da fiziologik faollikni bashoratlashda asosan strukturaning sterik, topologik o'ziga xosligi, elektron effektlar, liofilliklar asosida hisoblangan deskreptor ishlatiladi. QSAR da topologik deskreptorlar deb ataluvchi deskreptorlar muhim o'rinni egallaydi. Struktur deskreptorlar tekshiriladigan moddaning bionishon-molekula bilan bog'lanish mustahkamligini baholashda katta ahamiyat kasb etadi. Elektron effektlar deskreptorlari birikmaning ionlanishi yoki qutblanishini ifodalaydi. Liofillik deskreptorlari birikmaning yog'larda erish xususiyatlarini baholashda, ya'ni dorivor moddaning hujayra membranasi va boshqa shu kabi biologik to'siqlardan o'tish xususiyatini baholash imkonini beradi.

QSAR usulida struktura formulasi graflar nazariyasiga, ya'ni ixtisoslashgan matematik apparat yordamiga tayanadi va matematik graflar ko'rinishda ifodalanadi. Graf – cho'qqilar va tartibli yoki tartibsiz cho'qqilar to'plamlari (qovurg'a) shaklida berilgan matematik ob'yektdir. Graflar nazariyasi graflar invariantlari deb ataladigan kattaliklarni hisoblash imkonini beradi. Ular o'z navbatida deskreptorlar sifatida qaraladi. Ular tekshiruvchilarning yuqori potensial faollikka ega bo'lgan noma'lum birikmalar tuzilishini yasash ishlarini anchaga osonlashtiradi. Shunday qilib QSAR modeli – bu matematik tenglama (model) bo'lib, uning yordamida bir tomondan moddaning fiziologik faolligini, ikkinchi tomondan esa istalgan xossasini ifodalash

mumkin. Boshqacha aytganda QSAR – bu struktura va xossa o'rtasidagi miqdoriy nisbatdir.

QSAR metodologiyasi quyidagicha ishlaydi. Boshida tuzilishi va fiziologik faolligi (tajribadan olingan qiymatlar) aniq bo'lgan birikmalar ikki qismga: o'rgatuvchi va testlovchi to'plamlarga bo'linadi. Ushbu to'plamlarda faollikni xarakterlovchi sonlar aniq strukturalarga mos keladi. Keyin deskreptorlar tanlanadi (bugungi kunda yuzlab deskreptorlar o'ylab topilgan, lekin ulardan foydalilari sonoqligina; maqbul deskreptorlarni tanlash bo'yicha turlicha yondoshuvlar mavjud). Keyingi bosqichda o'rgatuvchi to'plamdan foydalanib, faollikning modda uchun tanlangan deskreptorga matematik bog'liqligi (matematik tenglama tanlanadi) tuziladi va natijada QSAR-tenglama olinadi.

QSAR tenglamasining to'g'ri tuzilganligi testlovchi struktura to'plami bilan tekshiriladi. Buning uchun dastlab testlovchi to'plamdagi tanlangan har qaysi struktura uchun deskreptorlar hisoblanadi, keyin ular QSAR-tenglamaga qo'yilib, faollikning qiymatlari hisoblanadi va ular aniq tajribaviy natijalar bilan solishtiriladi. Agar teslovchi to'plam bilan olingan hisoblash natijalari tajribaviy natijalar bilan mos kelsa (ruxsat etilgan xato chegarasida) u holda QSAR-tenglamani yangi, hali sintez qilinmagan modda xossalarini bashoratlash uchun qo'llash mumkin. QSAR usuli imkoniyatida aniq faollikka ega bo'lgan unchalik ko'p bo'lmagan kimyoviy birikmalar bo'la turib, kerakli strukturani (yoki modifikatsiyalash uchun yo'nalishni ko'rsatish) va shu bir qatorda tekshirishlar doirasini keskin qisqartirish imkonini beradi.

Rivojlangan davlatlarda QSAR sohasidagi ishlar o'sib boruvchi jadallikda olib borilmoqda – QSAR usullarining aniq xossaga ega bo'lgan yangi birikmalarni yaratishda qo'llanilishi vaqt va resurslarni keskin kamaytirishga va kerakli xossalarni namoyon qiladigan moddalarni maqsadli sintez qilish imkonini beradi.

QSAR metodologiyasida masalalar to'g'ri va teskarga ajratiladi. QSAR ning to'g'ri masalasi berilgan strukturaga qarab faollikni bashoratlashdan iborat. QSAR ning teskari masalasi esa berilgan qiymatdagi faollikni namoyon qiladigan kimyoviy strukturani tuzishdir.

Yuqorida gap biologik faollik haqida borayotganligi uchun QSAR tushunchasi dorivor preparatlarni kompyuter modellash (yoki dorilarning kompyuter dizayni) terminiga yaqin. Shuning uchun ham ingliz tilidagi adabiyotlarda Computer Aided Drug Design termini, yoki qisqacha CADD – hisoblash usullari majmuasi (shu bilan bir qatorda QSAR usullari ham) va dorilarning maqsadli molekulyar dizayni uchun ishlatiladigan dasturlar. Hozircha hisoblash dizayni haqida gapirishga erta, chunki potensial dorilarning ko'pgina xossalari bugungi kunda tajriba yo'li bilan aniqlanadi. Hisoblash usullari sifatiiy xarakter kasb etadi. CADD (dorilarning kompyuter dizayni) ni CAMD (Computer Aided Molecular Design) - kompyuterli molekulyar dizaynning xususiiy yo'nalishi deb qarash mumkin.

Shunday qilib, kompyuterli molekulyar dizayn molekulyar modellash uchun qo'llaniladigan yondoshuvlar (usullar, dasturlar) yig'indisidir. Keyingi o'n yillikda hisoblash usullarining eksponensial rivojlanishi asosan hisoblash manbaalarining quvvati va ikkinchidan turli usullar va yondoshuvlarning oshishi bilan bog'liq. Hisoblash biologiyasi, bioinformatika sohalaridagi tadqiqotlar hamda predmetlararo hisoblash fanlari nisbatan yosh (sohaning ayrim bo'laklari oyoqqa turish bosqichida). Rossiyada QSAR ning targ'ibotchilaridan biri Moskva davlat universiteti kimyo fakulteti organik kimyo kafedrasining akademik N.S.Zefirov boshchiligidagi hisoblash kimyosi guruhidir. Bugungi kunga kelib qator ilmiy-tadqiqot institutlar va oliy o'quv yurtlari QSAR mavzusiga doir ishlarni u yoki bu darajada boshqarishmoqda. Bu borada O'zbekiston FA O'simlik moddalar kimyosi instituti (rahbar prof.Shaxidayatov X.M.) va Samarqand davlat universitetida ("Ushlanish kattaligi – xossa" o'zaro bog'liqligi asosida) bajarilayotgan ishlarni misol sifatida ko'rsatish mumkin.

III. AMALIYOT QISMI

GOMOVERATILAMIN BILAN BIR ASOSLI KARBON KISLOTALAR ASOSIDA SINTEZ QILINGAN IZOXINOLIN HOSILALARINING “STRUKTURA-XOSSA” O‘ZARO BOG‘LIQLIKLARNI ISIDA DASTURIDA O‘RGANISH

3.1. Tajribaviy-statistik usullarda organik birikmalarning fizik-kimyoviy xossalari ularning kimyoviy tuzilishlari asosida bashoratlash

Bugungi kunga kelib turli kimyoviy tuzilishdagi bir necha o‘n millionlab moddalar sintez qilingan. Ulardan bir necha o‘n mingi amaliyotda qo‘llanilyapti. Har qaysi modda o‘ziga xos fizik-kimyoviy xossalarga ega. Lekin ko‘plarini, jumladan amaliyotda ko‘llaniladigan moddalarning turli xossalari ishonchli aniqlangan qiymatlari yo‘q. Ko‘pgina tajribada aniqlangan ma‘lumotlar topish imkoniyati qiyin, bo‘lganlari ham adabiyotlarda tarqoq holda. Shuning uchun ham kimyoviy birikmalar tuzilishi va xossalari o‘rtasidagi korrelyatsion bog‘liqlikni (Quantitative Structure - Property Relationship – QSPR) miqdor jihatidan aniqlash eng dolzarb muammolardan biridir. Bunday bog‘liqliklarning o‘rnatilishi nafaqat mavjud bo‘lgan moddalardan berilgan xossalarni namoyon qilish uchun eng maqbul bo‘lgan birikmani tanlash imkoniyatini beradi, balki berilgan xossani namoyon qiladigan yangi moddani maqsadli sintezlashning amalga oshirish yo‘lini aniqlaydi.

Molekulyar nuqtai nazardan organik birikmalarning barcha xarakteristikalarini 3 guruhga bo‘lish mumkin:

- **Kollegativ xarakteristikalar.** Bu xarakteristikalar birikmaning tuzilishiga bog‘liq bo‘lmagan holda modda gramm-molekulasiga (modda miqdoriga) hisoblanganda bir xil qiymatga ega bo‘ladi. O‘z-o‘zidan bu kattaliklarning son qiymati modda miqdoriga bog‘liq bo‘ladi. Kollegativ xarakteristikalar faqat ideal gazlar va ideal eritmalar ega.
- **Additiv xarakteristikalar.** Gramm-molekulaga hisoblaganda bu xarakteristikalar ideal holatda molekula tashkil etuvchi atomlari yoki

atomlar guruhlari kattaliklarining yig'indisiga teng bo'lgan qiymatga ega. Qat'iy additivlikka faqat molekulyar og'irlik ega. Ko'pgina fizik xarakteristikalar ham ma'lum yaqinlashuv bilan additivdir. Masalan, mol hajm, mol issiqlik sig'imi, mol yonish issiqligi, mol refraksiya va boshqalar.

- **Konstitutiv xarakteristikalar.** Bu xarakteristikalar to'liq molekulaning tuzilishi bilan aniqlanadi. Bu xarakteristikalarning kolligativ va additivlikka nisbatan hech qanday aloqasi yo'q. O'ziga xos konstitutiv xarakteristikalariga yorug'likni tanlab yutish, magnit rezonansi va boshqalar kiradi. Bunday xarakteristikalar ma'lum ma'noda moddaning mos holdagi chaqiruv guvohnomasidir.

Ba'zi xollarda molekulalararo va ichki molekulyar ta'sirlar birikmalarning kollegativ va additiv xossalari kuchli ta'sir etadi va konstitutiv xarakteristikalarni aks ettiradi.

Additivlik tamoyili organik birikmalar turli fizik-kimyoviy xarakteristikalarini empirik hisoblash uchun juda samarali vositadir. Ushbu tamoyilga binoan 1 mol modda uchun mos holdagi xossa alohida atomlar, atomlar guruhlari yoki bog'lar yig'indisi orqali hisoblanadi, ya'ni:

$$F = \sum_i n_i F_i, \quad (1)$$

bunda F – tekshirilayotgan mol xarakteristika; n_i - ushbu xarakteristikaga ulush qo'shadigan i -tipidagi komponentlar soni yoki ulushi; F_i - komponent ulushining soni qiymati.

Alohida olingan komponentlarning tashkil etuvchilari (F_i) ulushlarini hisoblash uchun turli kimyoviy birikmalar uchun tekshiriladigan xossa bo'yicha ma'lumotlar to'plami bo'lishi zarur. To'plamga kiritilgan birikmalar tarkibida analiz qilinayotgan birikma tarkibidagi kamida birorta struktur element bo'lishi kerak.

To'plamlar soni qancha katta bo'lsa, alohida olingan tashkil etuvchining (atomlar, atomlar guruhi, bog'lar va h.z.) ishonchliligi shuncha katta bo'ladi. Gomologik qator moddalarining fizik-kimyoviy xossalari bo'yicha ma'lumotlarni

qayta ishlashda yaxshi natijalar olinadi. (1) chiziqli tenglamaga binoan matematik jihatdan inkrementlarni hisoblash masalasi ma'lum moddalarning fizik-kimyoviy xossalari to'plamidan tenglama koeffitsientlarini topishga olib keladi.

Chunki bugungi kunga kelib turli ma'lumotlarga doir adabiyotlarda minglab organik birikmalar va sanoatda ishlab chiqariladigan polimerlarning xossalari bo'yicha juda ko'plab tajriba natijalari chop etilgan. Shuning uchun inkrementlarni hisoblash amalda qiyinchiliklar tug'dirmaydi. Inkrementlar aniqlangandan keyin (1) tenglama yangi, ya'ni noma'lum birikma xossalarini hisoblash uchun ishlatiladi.

Amaliyotda molekulani tashkil etgan struktura elementlarining tabiatiga qarab inkrementlar usulida ikki yondoshuv keng yoyilgan:

- **Atomlar ulushlarini qo'llash.** Molekulaning tekshiriladigan xarakteristikasida additivlik sharti to'liq bajarilganda molekula tashkil etuvchi atomlarning ulushlari sifatida hisoblanishi mumkin. Lekin bunday oddiy usul ma'lum qo'llanilish chegarasiga ega. Yuqorida qayd etilganidek, to'liq additiv xarakteristikasiga atom massa ega. Ko'pgina fizik-kimyoviy xarakteristikalar atomlar inkrementlari ulushlari bilan qoniqarli darajada ifodalanmaydi.
- **Guruhlar ulushlarini qo'llash.** Eng ko'p uchraydigan atomlar guruhlarida atomlarning kombinatsiyasi yo'li bilan (masalan – CH_2 - yoki $-OH$) additiv sxema yordamida moddalarning xossalarini ifodalash imkoniyatini sezilarli darajada kengaytirish mumkin.

Haqiqatda kimyoviy birikmaning u yoki bu sinfiga mansub bo'lgan xossalarining kelib chiqishi xarakterli kimyoviy guruhning (masalan, $-OH$, $-COOH$ va h.z.) mavjudligi bilan aniqlanadi.

Shuni alohida qayd etish kerakki, ba'zi hollarda aniq guruhning ulushi uning atrofiga guruhlariga bog'liq. Bu esa o'ziga xos guruhlar sonini ko'paytirishga olib keladi. Masalan, benzol halqasidagi qo'shbog' chiziqli uglevodoroddagi qo'shbog'

bilan ekvivalent emas. Shuning uchun benzol halqasini alohida guruh sifatida qarash lozim.

Additiv guruhli ulush usulining mohiyatini tushuntirish uchun standart sharoitda (ΔH_u) xlor almashgan alkanlarning bug‘lanish entalpiyasidan uglevodorodlar fragmentlari (bo‘laklari) va funksional guruhlarning inkrementlarini hisoblaymiz. Ushbu yaqinlashuv doirasida bug‘lanish entalpiyasini molekulaning tashkil etuvchi atomlar guruhlari miqdorining chiziqli funksiyasi (1) ko‘rinishida ifodalash mumkin. Birinchi yaqinlashuvda uglevodorod fragmentlari ulushini molekuladagi $C-H$ bog‘lar soni bo‘yicha baholash mumkin. Lekin har tomonlama tahlillar birlamchi, ikkilamchi va uchlamchi uglerod atomlaridagi $C-H$ bog‘lar bir-biriga ekvivalent emasligini ko‘rsatadi. Shuning uchun $-CH$, $-CH_2$ va $-CH_3$ molekula fragmentlarini turli atomlar guruhlari sifatida qarash maqsadga muvofiq:

$$\Delta H_u = n_1 \Delta H_{CH} + n_2 \Delta H_{CH_2} + n_3 \Delta H_{CH_3} + n_4 \Delta H_{Cl}, \quad (2)$$

bunda ΔH_{CH} , ΔH_{CH_2} , ΔH_{CH_3} , ΔH_{Cl} birikma bug‘lanish entalpiyasiga guruhlarning (inkrementlarning) mos hissalarini;

n_1, n_2, n_3, n_4 – berilgan birikma molekulasiidagi guruhlarning mos soni.

Inkrementlarni hisoblash uchun ishlatiladigan tajribaviy ma’lumotlar massivi odatda ikki guruhga bo‘linadi. Birinchi guruh massiviga o‘rgatuvchi tanlov deyilib, inkrementlarni to‘g‘ridan – to‘g‘ri hisoblash uchun ishlatiladi. Ikkinchi guruhga tekshiruvchi tanlov deyilib, aniqlangan koeffitsientlar asosida hisoblangan modda xossalarini tajriba natijalari bilan solishtirish va bashoratlash aniqligini baholash uchun ishlatiladi. O‘rgatuvchi tanlanmaning hajmi qancha katta bo‘lsa, bashoratlashning ishonchliligi shuncha katta bo‘ladi. Boshqa tomondan agar unchalik katta bo‘lmagan tanlamada turli tuzilishli va molekuladagi atomlar soni turlicha bo‘lgan moddalarning ko‘proq xossalarini bashoratlash imkoniyati bo‘lsa, usulning samarasi yanada yaqqol nomoyon bo‘ladi.

Bugʻlanish entalpiyasi uchun maʼlumotlar adabiyotlarida juda koʻplab moddalar uchun berilgan. Usul imkoniyatlarini namoyish etish uchun tarkibida uglerod atomlari soni oltitadan katta boʻlmagan 12 ta chiziqli va tarmoqlangan alkanlar va xloralkanlarni olib, hajmi katta boʻlmagan tanlama asosida inkrementlarni hisoblaymiz (2.1.-jadval).

Solishtiruv tanlamasi sifatida maʼlumotnoma (spravochnik) dagi molekula tarkibidagi uglerod atomlari soni yettigacha boʻlgan katta guruh birikmalardan (alkanlar va xloralkanlar) foydalanamiz.

2.1-jadval

Oʻrgatuvchi tanlanadigan birikmalarining standart sharoitdagi
bugʻlanish entalpiyalari

Birikmaning nomi	Guruhlar soni				ΔH_b , <i>kJ/mol</i>
	$-CH$	$-CH_2$	$-CH_3$	$-Cl$	
Etan	0	0	2	0	5,16
Propan	0	1	2	0	14,79
Butan	0	2	2	0	21,62
Pentan	0	3	2	0	26,43
Geksan	0	4	2	0	31,56
2,2-dimetilpropan	0	0	4	0	21,84
2-metilpentan	1	2	3	0	29,89
3-metilpentan	1	2	3	0	30,27
2,2-dimetilbutan	0	1	4	0	27,69
1-xlorbutan	0	3	1	1	33,51
1-xlorpentan	0	4	1	1	38,24
1-xlorgeksan	0	5	1	1	42,83

(2) tenglama ko‘rinishidagi regressiya tenglamasining koeffitsientlarini Microsoft Excel dasturidan foydalanib, qisqa kvadratlar usulida hisoblash qulay. Unda maxsus “LINEYN” funksiyasi bo‘lib, chiziqli model koeffitsientlarini qisqa kvadratlar usulida hisoblash imkonini beradi. Aynan shunday model yuqorida keltirilgan (2) tenglamadir, chunki tanlamalar asosida hisoblanadigan barcha noma’lum koeffitsientlar (atomlar guruhlarining inkrementlari) unga birinchi daraja bilan kiradi.

2.1-jadvalda keltirilgan ma’lumotlar Microsoft Excel varag‘iga joylashtiriladi (2.1-rasm). Ma’lumotlar jadvalning oxiridagi qatorning S18:F18 bloklariga S3:F3 bloklaridagiga nisbatan teskari tartibda atomlar guruhlarining belgisi bilan yoziladi. Bu belgilar (nomlar) mos holdagi inkrementlarni simvallashtiradi. Ularni hisoblash natijalari keyingi qatorda joylashadi. Koeffitsientlar yozilishining S3:F3 qatordagi bog‘liq bo‘lmagan o‘zgaruvchilarga nisbatan teskaricha joylashishiga sabab shuki, “LINEYN” funksiyasi hisoblangan koeffitsientlar massivini aynan shu tartibda, ya’ni teskari tartibda chiqaradi.

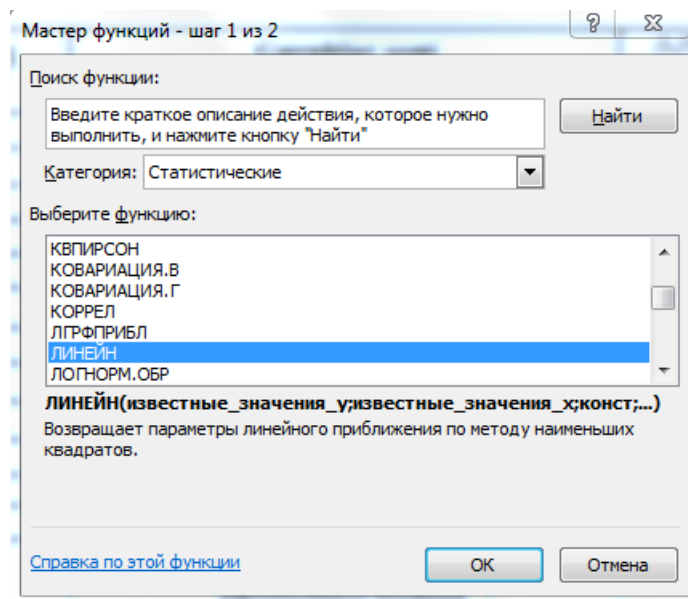
1	2	3	Guruhlar soni				ΔH _c , kJ/mol
			-CH	-CH ₂	-CH ₃	-Cl	
4	Etan	0	0	2	0	5.16	
5	Propan	0	1	2	0	14.79	
6	Butan	0	2	2	0	21.62	
7	Pentan	0	3	2	0	26.43	
8	Geksan	0	4	2	0	31.56	
9	2,2-dimetilpropan	0	0	4	0	21.84	
10	2-metilpentan	1	2	3	0	29.89	
11	3-metilpentan	1	2	3	0	30.27	
12	2,2-dimetilbutan	0	1	4	0	27.69	
13	1-xlorbutan	0	3	1	1	33.51	
14	1-xlorpentan	0	4	1	1	38.24	
15	1-xlorgeksan	0	5	1	1	42.83	
16							
17		Inkrementlarni hisoblash					
18		-Cl	-CH ₃	-CH ₂	-CH		
19							

2.1-rasm. Inkrementlarni hisoblash uchun alkanlar va xloralkanlarning bug‘lanish issiqliklari ma’lumotlari bilan Microsoft Excel varag‘i

“LINEYN” funksiyasi Microsoft Excel funksiyalari jumlasiga kirib, bitta qiymat emas, balki bir nechta koeffitsientlarni massivda beradi. Shuning uchun uni kiritish ma’lumotlar va funksiyalarni oddiy kiritilishidan farq qiladi. Funksiyadan foydalanish uchun sichqoncha yordamida inkrementlar nomidan pastdagi C19:F19 kataklar ajratiladi.

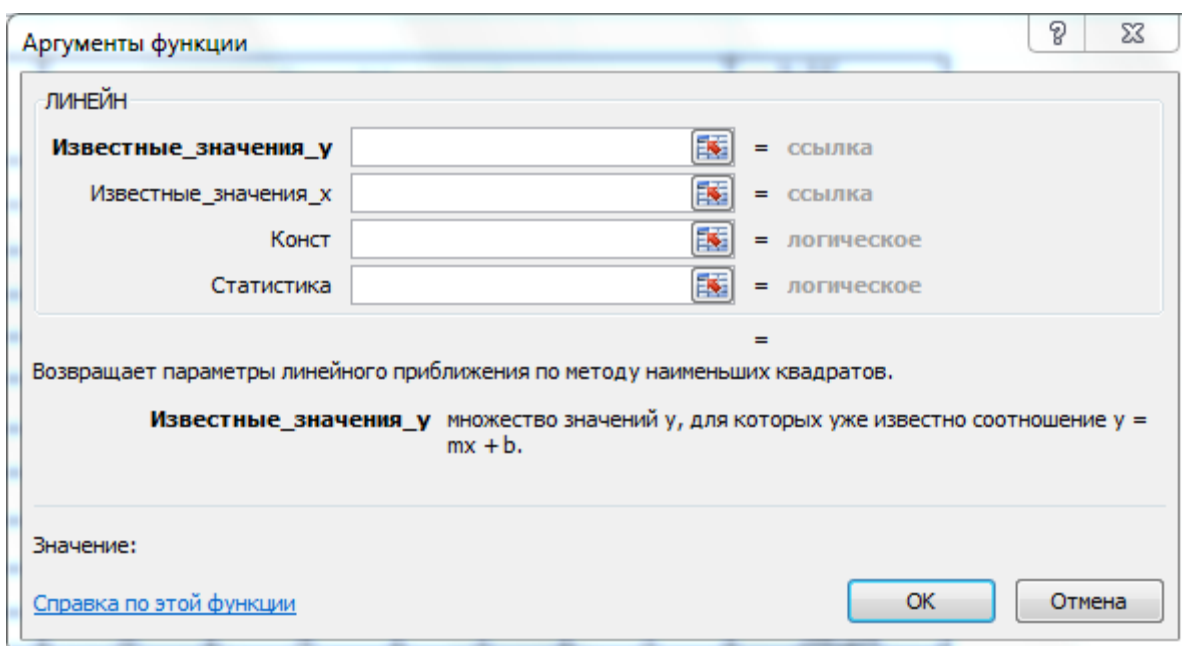
Inkrementlarni hisoblash			
$-Cl$	$-CH_3$	$-CH_2$	$-CH$

Birinchi naydanda “Izv-znach-y” S4:G15 kataklarda joylashgan bo‘g‘lanish entalpiyasining tajribaviy qiymatlarini joylashtirish kerak. Bu faqat sichqoncha bilan varaqning kerakli maydoni bo‘yash orqali amalga maydoni oshiriladi. Keyin instrumentlar panelidagi f_n tugmasi bosiladi (funksiyani qo‘yish) va funksiya masterining ochilgan oynasidagi (2.2.-rasm) kategoriyadan “Statisticheskie”, funksiyalar guruhidan esa “LINEYN” funksiyasi tanlanadi.



2.2.-rasm. Funksiyani izlash panelidan kategoriya va funksiyani tanlash

“OK” tugmasi bosilganda keyin “LINEYN” funksiyasining oynasi ochiladi. Undagi funksiya argumentlarning maydoni (2.3-rasm) to‘ldiriladi.

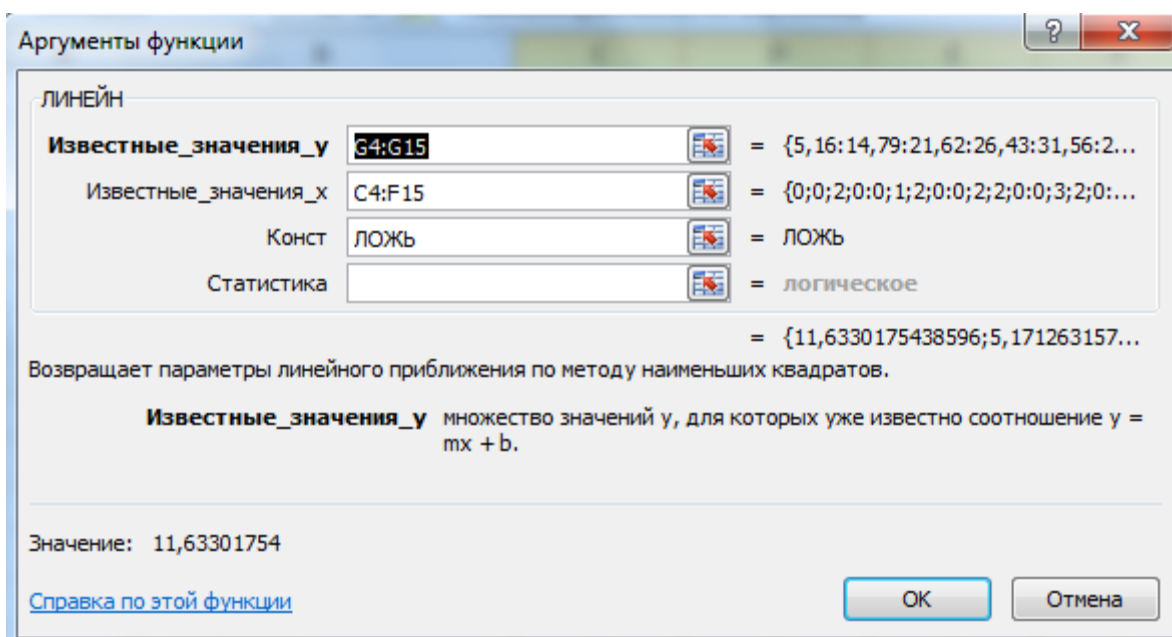


2.3-rasm. “LINEYN” funksiyasining oynasi

Oynani kiritish maydonidan o‘ngda joylashgan tugmani bosib, uni qaytarib qo‘yish mumkin. Katakarga ma’lumotlar kiritilganidan keyin oyna ilgari holatiga tugmani bosish orqali qaytariladi. Ma’lumotlar to‘g‘ri kiritilganda dastur funksiyasi oynasining kiritish maydonida kiritilgan qiymatlar boshlang‘ich elementlarining massivi chiqadi. Kiritishni tasdiqlash uchun kompyuter klaviaturasidagi Enter tugmasi bosiladi. Bunda kursor kiritishning keyingi maydoniga o‘tadi.

“Izv-znach-ch” maydonida bog‘liq bo‘lmagan o‘zgaruvchilar, ya’ni har qaysi tipdagi atomlar guruhlari soni ko‘rsatilgan S4:F15 kataklar blokining manzili ko‘rsatilishi lozim.

“Konstanta” maydonida regressiya tenglamasining ozod hadini hisoblash yoki hisoblamaslikni ko‘rsatuvchi “ISTINA” (haqiqat) yoki “LOJ” (yolg‘on) mantiqiy qiymat joylashtirilishi kerak. Qaraladigan holatda (2) regressiya tenglamasi ozod hadga ega emas. Shuning uchun berilgan maydonga “loj” qiymati kiritiladi. “Statistika” maydonini bo‘sh qoldirish mumkin, Chunki berilgan holatda regressiya tenglamasining statistik tahlilini chiqarilishi qiziq emas. Ma’lumotlar to‘g‘ri kiritilganda funksiya oynasi 2.4-rasmda ko‘rsatilgan ko‘rinishni oladi.



2.4.-rasm “LINEYN” funksiyasining to‘ldirilgan oynasi

Kiritish maydonining quyida hisoblangan koeffitsientlar massivining boshlang‘ich qiymatlari ko‘rinadi. Ushbu qiymatlarni varaqning oldindan ajratilgan kataklarga kiritish uchun kompyuter klaviaturasidagi Ctrl+Shift+Enter tugmalari bir vaqtning o‘zida bosiladi. Kiritishning aynan shunday usul Microsoff Excel da kataklar massivida formulani kiritishda qo‘llaniladi. Natijada kataklarda koeffitsientlarning hisoblangan qiymatlari paydo bo‘ladi.

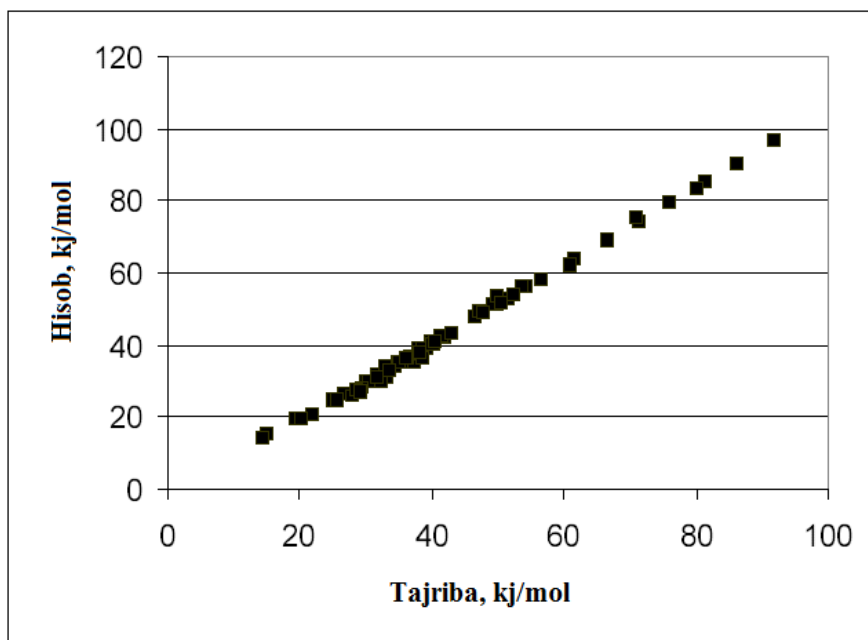
Inkrementlarni hisoblash			
$-Cl$	$-CH_3$	$-CH_2$	$-CH$
11,63301754	5,171263158	5,347263158	3,871684211

Koeffitsientli har qaysi katakning kiritish qatorida massivning kiritilgan formulasi ifodalanadi:

$$=(\text{LINEYN}(G4:G15;C4:F15;LOJ))$$

Shunday qilib, (2) tenglama bo‘yicha bug‘lanish issiqligini hisoblash uchun atomlar guruhlarining inkrementlari hisoblanadi. Ushbu tenglama yordamida qaraladigan sinfdagi (alkanlar va xloralkanlar) boshqa birikmalarning bug‘lanish issiqligi hisoblanishi mumkin. Fizik xossani bashoratlash aniqligini baholash uchun

tekshirish tanlovi qo'llaniladi. Qaraladigan holatda ma'lumotnomada keltirilgan koeffitsientlarni hisoblashda ishlatilmagan boshqa aniq moddalardan foydalanish mumkin. Alkanlar, alkenlar va monoalmashgan galogenalkanlar sinflariga mansub bo'lgan 36 birikma uchun aniqlangan inkrementlardan foydalanib, hisoblangan bug'lanish issiqligining tajribaviy qiymatlarga mosligini ifodalovchi korrelyatsion diagramma 2.5 –rasmda keltirilgan.



2.5-rasm. Alkanlar, alkenlar va monoalmashgan galogenalkanlarning hisoblangan bug'lanish issiqliklarining tajribaviy qiymatlarga mosligini ifodalovchi korrelyatsion diagramma

Ushbu qaralgan yondoshuv noma'lum moddalar xossalari uchun ham ishonchli natijalarga olib keladi degan xulosaga keltiradi. Kerak bo'lgan hollarda moslikning statistik tahlilini o'tkazish va bashoratlash aniqligini baholash mumkin. Tahlillar shuni ko'rsatadiki, inkrementlarni hisoblash uchun birikmalar sonining oshirilishi, masalan, o'rgatuvchi tanlovga nafaqat monoalmashgan, balki dialmashgan galogenalkanlarning qo'shilishi (1) chiziqli model bo'yicha bashoratlash aniqligini kamaytiradi. Umumiy holda alohida guruhlar tashkil etuvchilarining o'zaro ta'sirini

hisobga olish uchun (1) tenglamaga o‘zaro ta’sirni hisobga oluvchi had qo‘shilishi mumkin:

$$F = \sum_i F_i n_i + \sum_{i < j} F_{ij} n_i n_j, \quad (3)$$

bunda F_i –mos i guruhning chiziqli effekti; F_{ij} - i va j guruhlar o‘zaro ta’sir effektlari.

Inkrementlar usuli ko‘pgina amaliy holatlarda yetarli darajadagi aniqlikka ega bo‘lishiga qaramasdan uning qo‘llanilish imkoniyatlari chegaralangan. Bu chegaralanishlar izomer birikmalar fizik xarakteristikalarini solishtirishda yaqqol namoyon bo‘ladi. Ma’lumki, bir xil brutto- formulaga ega bo‘lgan izomerlar turli strukturaga ega bo‘ladi va ularning xossalari ham ba’zi hollarda keskin farq qiladi. Shuning uchun ham inkrementlar usuliga muqobil usul sifatida kimyoviy birikmalarning tuzilishi va fizik xossalari o‘rtasidagi empirik bog‘liqliklarni tuzish kelib chiqadi. Shunday usullardan biri bu strukturli deskreptorlar (topologik indekslar) usulidir.

Kimyoviy strukturaning deskreptori bu organik birikma strukturasi xarakterlovchi son yoki sonlar to‘plamidir. Umuman olganda moddaning struktur formulasidan kelib chiqqan holda hisoblanishi mumkin bo‘lgan har qanday son (molekulyar massa, aniq atomlar, bog‘lar yoki guruhlar, molekulyar hajm) deskreptor rolini bajarishi mumkin. Shuning uchun additiv-guruhli usulni struktur deskreptorlar usulining xususiy holati deb qarash mumkin. Shunga qaramasdan ushbu usullar o‘rtasida ma’lum farqlar bor. Agar inkrementlar usulida struktura deskreptori sifatida molekulaning aniq fizik xarakteristikasi, masalan, mos holdagi atomlar guruhlarining hajmiy yoki mol ulushlari ishlatilsa, topologik indekslar usulida formal kattaliklar - topologik indekslar ishlatiladi.

Topologik indekslar molekulyar strukturalarining nazariy–graf yoki nazariy–informatsion invariantlaridir.

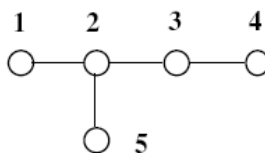
O‘z-o‘zidan “kimyoviy birikma strukturasi qanday qilib bir nechta sonlar yoki sonlar to‘plami bilan kodlashtirish mumkinmi?” - degan muammo paydo bo‘ladi. Shunday qilish kerakki, bunda ifodalashda buzilish bo‘lmasligi kerak, ya’ni har bir sonlar to‘plamiga aniq molekulyar struktura aynan mos kelishi lozim. Molekula strukturasi kodlashtiruvchi songa **topologik indeks** deyiladi. Bugungi kungacha ham mazkur muammo oxirigacha yechilmagan, ya’ni istalgan kimyoviy birikmaning strukturasi ifodalash uchun bir xil xarakterlovchi indekslar topilmagan.

Topologik indekslarni tuzishning ba’zi usullarini qaraymiz. Molekula topologik strukturasi kodlashtirish uchun graflar nazariyasi– ob’yektlarning topologik xossalarini ifodalashga bag‘ishlangan matematikaning bo‘limi keng qo‘llaniladi. Topologik xossalar cho‘qqilar va ularni birlashtiruvchi chiziqlar (qovurg‘alar) holida berilishi mumkin. Vodorod atomlari o‘chirilgan uglevodorod zanjirini kimyoviy graf sifatida qarash mumkin. Molekulani bunday berilishining mohiyati shundan iboratki, bunda molekulaning barcha metrik xossalari – atomlar orasidagi masafa va valent burchagi tashlab yuboriladi, faqat atomlarning bog‘langanligi ifodalanadi, ya’ni molekulaning faqat topologik xossasi qoraladi. Nazariyaning klassik variantida atomlar tiplari va bog‘lar tiplari o‘rtasidagi farqlar hisobga olinmaydi. Bunday qat’iy ifodalanish faqat to‘yingan uglevodorodlar sinfini ifodalashda qo‘llanilishga yaroqli.

Topologik indekslar nazariyaning zamonoviy variantlarida cho‘qqilar va qovurg‘alarga turli atomlar va bog‘lar tipiga javob beruvchi vazn berilish yo‘li bilan atomlar va bog‘lar tiplari orasidagi farqlar hisobga olinadi.

Topologik indekslar kimyoviy grafni songa aylantirish yo‘li bilan tuziladi. Ushbu kimyoviy grafni songa aylantirishlar indeksdan indeksga o‘zgaradi.

Izopentan molekulasi misolida topologik indekslarni hisoblashni qarab chiqamiz. Izopentanning kimyoviy grafi quyidagi ko‘rinishga ega:



Grafni miqdor jihatidan xarakterlash uchun u topologik matritsa ko‘rinishida beriladi. Buni turli usullarda bajarish mumkin. Topologik indeksleri tuzish amaliyotida ikki tipdagi matritsa: masofa matritsasi va qo‘shni matritsasi holida berilishi keng qo‘llaniladi. Ular kimyoviy grafga mos keluvchi qator va ustunlardan iborat kvadrat matritsalaridir. Matritsa qatori va ustunining raqami uni cho‘qqisining raqamiga teng. Matritsadagi masofa D ning har qaysi elementi i cho‘qqini j cho‘qqi bilan birlashtiruvchi eng yaqin yo‘l d_{ij} bilan belgilanuvchi qovurg‘alar soni bilan beriladi. Aralashtirish matritsasi A elementlari i cho‘qqi qovurg‘ali j cho‘qqi bilan bog‘langan yoki bog‘lanmagan holda d_{ij} bilan belgilanadigan qiymatlari birga yoki nolga teng bo‘ladi. 2.5- rasmda izopentan uchun mos keladigan matritsalar ko‘rsatilgan:

	D					A					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1	0	1	2	3	2	1	0	1	0	0	0
2	1	0	1	2	1	2	1	0	1	0	1
3	2	1	0	1	2	3	0	1	0	1	0
4	3	2	1	0	3	4	0	0	1	0	0
5	2	1	2	3	0	5	0	1	0	0	0

2.5- rasm. Izopentan molekulasi uchun masofa matritsasi D va aralashtirish matritsasi A

Turli mualliflar indekslarni ifodalashning har usullarni taklif etishgan. Birinchilardan bo‘lib Viner tomonidan taklif etilgan topologik indekslar masofa matritsasi elementlarining yarim yig‘indisi sifatida hisoblanadi, ya‘ni:

$$W = \frac{1}{2} \sum d_{ij}. \quad (4)$$

D matritsa elementlari qiymatlari (4) tenglama bo‘yicha izopentan uchun hisoblansa $W=18$ ga teng.

Biner indeksni unchalik yuqori diskriminativlik xossasini namoyon qilmaydi. Turli indekslar D va A matritsalarining u yoki bu invariantlaridan iborat. Masalan, D matritsaning o'rtacha kvadratik masofasini aniqlash unchalik qiyin emas:

$$S = \left[\frac{\sum_{d_i=1}^{d_i(max)} g_i d_i^2}{\sum_{d_i=1}^{d_i(max)} g_i} \right]^{\frac{1}{2}}$$

bunda g_i D matritsadagi oralaridagi masofa d_i bo'lgan cho'qqilar juftiga mos keluvchi son.

Izopentan uchun mos ravishda:

$$S = \left[\frac{4 \cdot 1^2 + 4 \cdot 2^2 + 2 \cdot 3^1}{10} \right]^{\frac{1}{2}} = 1,949.$$

Shunga o'xshash indeksni bog'langan matritsa uchun ham olish mumkin. Masalan, Barton tomonidan kiritilgan indeks bog'langan matritsa barcha elementlarining yig'indisidir, ya'ni:

$$A = \sum a_{ij}.$$

Izopentan uchun uning qiymati 8 ga teng.

Bog'langan matritsa va masofa matritsasi oddiy ifodalanganda faqat u to'yingan uglevodorodlarni ifodalash uchun yaroqli. Shuning uchun geteroatomli va karrali bog'li birikmalarda topologik indeksni hisoblash uchun formulani qo'llash imkoniyatlarini kengaytiruvchi yondoshuvlar taklif etilgan. Bularga mos holdagi matritsa elementlariga vaznlar kiritish yo'li bilan erishiladi. Matritsa diagonal komponentlarining vaznlari mos holdagi kimyoviy graf berilgan cho'qqisini hosil qiladigan atomning istalgan xususiy xarakteristikasidan, masalan, ushbu element atomi yadrosining zaryadidan kelib chiqqan holda hisoblanadi, masofa matritsasining diagonalmas elementlari vazni esa bog'lanadigan atomlar va bog'lar tipi (oddiy, qo'sh uch) ga bog'liq holda o'rnatiladi. Matritsaning shunday modifikatsiyasidan keyin

indekslarni klassik matritsa uchun hisoblashlarda ishlatiladigan formulalar yordamida hisoblash mumkin.

Masofa va bogʻlangan matritsalariga asoslangan topologik indekslardan tashqari qator boshqa struktur deskreptorlar mavjud: markazlashgan topologik indekslar, nazariy – informatsion indekslar, tarkibli indekslar va boshqalar. Organik birikmalarning tuzilishini ifodalash uchun mavjud boʻlgan struktur deskreptorlarning xilma-xilligi ularning maʼlum kamchiliklarga ega ekanligini koʻrsatadi. Birinchidan barcha topologik indekslar aniq sharoitlarda ifodalanadi, yaʼni molekular strukturalarni bir xil maʼnoda ifodalash mumkin emas. Ikkinchidan, baʼzi topologik indekslar va fizik xossalar oʻrtasidagi kuzatilgan yaxshi korrelyatsiya boshqa xossaga oʻtganda qoniqarsiz boʻlishi mumkin. Shuning uchun ham struktur deskreptorlar usuliga asoslangan koʻpgina zamonoviy dasturlar tekshiriladigan birikma xarakteristikalarini ifodalash uchun bir nechta xilma xil indekslarni tanlab oladi.

Aniq topologik indeks tanlanganidan keyin “struktura – xossa” oʻrtasidagi bogʻliqliklarni ifodalash indeks kattaligi yoki ularning toʻplamlari va mos holdagi xossaning miqdoriy qiymatini bogʻlovchi regressiya tenglamasi koeffitsientlarini hisoblash yoʻli bilan amalga oshiriladi. Regressiya tenglamasining koʻrinishi va uning parametrlarini hisoblash algoritmi turlicha boʻlishi mumkin. Masalan, yuqorida qaralgan qisqa kvadratlar usulidan passiv eksperiment sxemasi boʻyicha foydalanish mumkin. Agar imkoniyat boʻlsa tajriba sharoiti maqsadli oʻzgartiriladi, yaʼni topologik indeksining qiymati oldindan berilgan birikma tekshirilsa, u holda tajribalarni rejalashtirishning biror usulidan foydalanish maʼnoga ega boʻladi. Lekin bunday imkoniyat kamdan-kam hollarda kuzatiladi. Shuning uchun rejalashtirishning moslashgan usuli, xususan “sirpanuvchi nazorat” usuli qoʻllaniladi. Uning mohiyati shundan iboratki, i -chi birikmadan uzoqlashtirilgan k birikmadan tashkil topgan oʻrgatuvchi toʻplamdan iborat boʻlib, tanlangan deskreptorlar toʻplami va regressiya funksiyasi uchun koeffitsientlar topiladi. Olingan model boʻyicha nomaʼlum moddaning xossasi bashoratlanadi. Bunda bashoratlashning xatosi yodda saqlanadi.

Ushbu bajariladigan ish tartibi tekshiriladigan birikma molekulalar to'plamining har qaysisi uchun k marta takrorlanadi. Shunday qilib "sirpanuvchi" xatolar vektori shakllantiriladi. U orqali korrelyatsiya koeffitsienti, adekvatlik dispersiyasi hisoblanadi va bashoratlash samaradorligi baholanadi. Adaptatsiya (moslashuv) usullarining turli tumanligi neyron turlari yordamida tajribaviy bog'liqliklarni ifodalovchi algoritmlarning xilma xilligidandir. Bugungi kunda bu usullar kompyuter kimyosida qo'llanilmoqda.

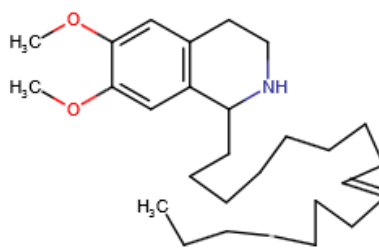
Shuni alohida qayd etish kerakki, topologik indekslar ularning yuzakilikdan tashkil topganligidan ma'lum kamchiliklarga ega. Tekshirishlarning boshlang'ich bosqichlarida bu kamchilik emas, balki uning ustunligidir. Chunki u ko'p hajmdagi tajribaviy ma'lumotlarni qayta ishlash va birikmalarning eng istiqbolli sinflarini tanlash imkoniyatini beradi. O'z-o'zidan topologik indekslar kimyoviy birikmalar biologik faoliyatini bashoratlash - QSAR nisbatini tuzish sohasida hamma vaqt asosiy instrument bo'lib qolaveradi. Shu bilan bir qatorda tekshirilayotgan jarayonni ifodalovchi fizikaviy nazariyaning paydo bo'lishi tekshirilayotgan hodisalarni birikmaning aniq fizik xarakteristikasi (molekula hajmi, geometrik xarakteristikalar elektron zichlikning taqsimlanishi va h.z.) bilan bog'lash ehtiyojini payda qildi. Modda fizik-kimyoviy xossasini struktur deskreptorlar usulida hisoblash kvant-mexanikasi darajasida asoslashga ruxsat beradi. Bugungi kunda kvant-kimyoviy hisoblashlarning ochiq bo'lganligidan QSPR nisbatlarni tuzish uchun molekulyar struktura deskreptorlari sifatida asosan kvant-kimyoviy usullarda hisoblangan molekulyar xarakteristikalar, masalan, atomlarda xususiy zaryadlarning tarqalishi ishlatiladi.

Yuqorida bayon etilgan molekulyar deskreptorlarni qo'llanilishiga asoslangan organik birikmalarning fizik-kimyoviy xossalarini hisoblashning empirik usullari kompyuter kimyosining turli masalalarini yechish uchun qo'llaniladigan ko'plab zamonaviy dasturiy vositalar paketlarida o'z aksini topgan. Misol tariqasida Chem 3D paketining ushbu sohada qo'llanilish imkoniyatlarini keltiramiz.

Chem3D dasturida struktur deskriptorlari usulida birikmalarning fizik-kimyoviy xossalarini hisoblash uchun Chem3D Ultra varianti CS Chem Pro bilan berilgan. Uning ishlatilishidan modeli uch o'lchamli muharrir oynasida ifodalangan birikmaning qo'yidagi fizik va termodinamik xossalarini hisoblash mumkin.

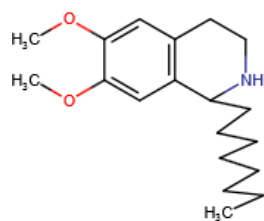
3.2. Sintez qilingan moddalarning PASS dasturida aniqlangan faolliklari

Gomoveratilamin bilan bir asosli karbon kislotalar asosida sintez qilingan izoxinolin hosilalarining PASS dasturida aniqlangan faolliklari qiymatlari jadvallarda berilgan.



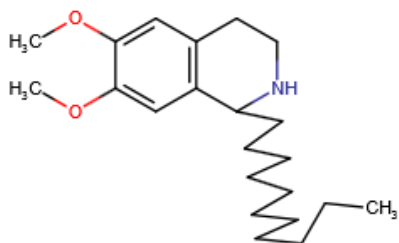
☐ All
 ☐ Pa>Pi
 ☒ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,887	0,006	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant
0,861	0,004	Fibrinolytic
0,830	0,002	Histaminereleasestimulant
0,802	0,018	Antieczematic
0,751	0,009	Antidyskinetic
0,643	0,005	Plateletadhesioninhibitor
0,676	0,059	CYP2J substrate
0,616	0,014	Ovulationinhibitor
0,639	0,050	CYP2J2 substrate
0,596	0,017	Fibrinogenreceptorantagonist
0,596	0,022	Vasodilator, peripheral



☒ All
 ☐ Pa>Pi
 ☐ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

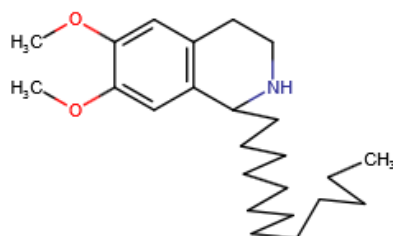
0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant
0,875	0,002	Histaminereleasestimulant
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,693	0,041	Polyporoepsininhibitor
0,644	0,010	Ovulationinhibitor
0,699	0,069	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,677	0,047	Antineurotic
0,670	0,044	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist
0,622	0,018	Oxygenscavenger
0,616	0,016	Leukopoiesisstimulant
0,672	0,073	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,631	0,033	Nicotinic alpha4beta4 receptorantagonist
0,607	0,010	Plateletadhesioninhibitor
0,615	0,052	Taurinedehydrogenaseinhibitor
0,621	0,068	Acrocylindroepsininhibitor
0,621	0,068	Chymosininhibitor
0,621	0,068	Saccharoepsininhibitor
0,563	0,024	Fibrinogenreceptorantagonist
0,611	0,081	Antieczematic



☒ All
 ☐ Pa>Pi
 ☐ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant

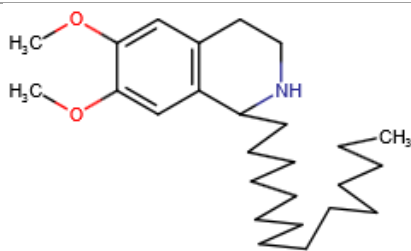
0,875	0,002	Histaminereleasestimulant
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,693	0,041	Polyporopepsininhibitor
0,644	0,010	Ovulationinhibitor
0,699	0,069	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,677	0,047	Antineurotic
0,670	0,044	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist
0,622	0,018	Oxygenscavenger
0,616	0,016	Leukopoiesisstimulant
0,672	0,073	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,631	0,033	Nicotinic alpha4beta4 receptoragonist
0,607	0,010	Plateletadhesioninhibitor
0,615	0,052	Taurinedehydrogenaseinhibitor
0,621	0,068	Acrocylindropepsininhibitor
0,621	0,068	Chymosininhibitor
0,621	0,068	Saccharopepsininhibitor



☒ All
 ☐ Pa>Pi
 ☐ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

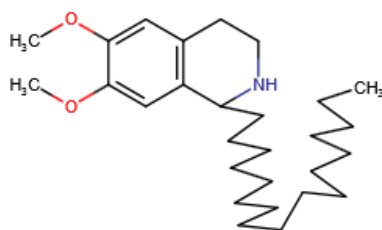
0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant
0,875	0,002	Histaminereleasestimulant
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,693	0,041	Polyporopepsininhibitor
0,644	0,010	Ovulationinhibitor
0,699	0,069	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,677	0,047	Antineurotic
0,670	0,044	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist
0,622	0,018	Oxygenscavenger
0,616	0,016	Leukopoiesisstimulant

0,672	0,073	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,631	0,033	Nicotinic alpha4beta4 receptoragonist
0,607	0,010	Plateletadhesioninhibitor
0,615	0,052	Taurinedehydrogenaseinhibitor
0,621	0,068	Acrocyllindropepsininhibitor
0,621	0,068	Chymosininhibitor
0,621	0,068	Saccharopepsininhibitor



☒ All
 ☐ Pa>Pi
 ☐ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant
0,875	0,002	Histaminereleasestimulant
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,693	0,041	Polyporopepsininhibitor
0,644	0,010	Ovulationinhibitor
0,699	0,069	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,677	0,047	Antineurotic
0,670	0,044	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist
0,622	0,018	Oxygenscavenger
0,616	0,016	Leukopoiesisstimulant
0,672	0,073	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,631	0,033	Nicotinic alpha4beta4 receptoragonist
0,607	0,010	Plateletadhesioninhibitor
0,615	0,052	Taurinedehydrogenaseinhibitor
0,621	0,068	Acrocyllindropepsininhibitor
0,621	0,068	Chymosininhibitor
0,621	0,068	Saccharopepsininhibitor



☒ All
 ☐ Pa>Pi
 ☐ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptaminereleasestimulant
0,875	0,002	Histaminereleasestimulant
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,693	0,041	Polyporopepsininhibitor
0,644	0,010	Ovulationinhibitor
0,699	0,069	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,677	0,047	Antineurotic
0,670	0,044	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist
0,622	0,018	Oxygenscavenger
0,616	0,016	Leukopoiesisstimulant
0,672	0,073	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,631	0,033	Nicotinic alpha4beta4 receptoragonist
0,607	0,010	Plateletadhesioninhibitor
0,615	0,052	Taurinedehydrogenaseinhibitor
0,621	0,068	Acrocylindropepsininhibitor
0,621	0,068	Chymosininhibitor
0,621	0,068	Saccharopepsininhibitor
0,563	0,024	Fibrinogenreceptorantagonist
0,611	0,081	Antieczematic

Izoxinolin hosilalarining PASS dasturida aniqlangan faolliklari qiymatlari

Faollik	18	16	14	12	9
Fibrinolytic	0,935	0,935	0,935	0,935	0,935
5 Hydroxytryptaminereleasestimulant	0,935	0,935	0,935	0,935	0,935
Histaminereleasestimulant	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875
Antidyskinetic	0,819	0,819	0,819	0,819	0,819
Polyporopepsininhibitor	0,693	0,693	0,693	0,693	0,693
Ovulationinhibitor	0,644	0,644	0,644	0,644	0,644
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,699	0,699	0,699	0,699	0,699
Antineurotic	0,677	0,677	0,677	0,677	0,677
Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptorantagonist	0,670	0,670	0,670	0,670	0,670
Oxygenscavenger	0,622	0,622	0,622	0,622	0,622
Leukopoiesisstimulant	0,616	0,616	0,616	0,616	0,616
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,672	0,672	0,672	0,672	0,672
Nicotinic alpha4beta4 receptoragonist	0,631	0,631	0,631	0,631	0,631
Plateletadhesioninhibitor	0,607	0,607	0,607	0,607	0,607
Taurinedehydrogenaseinhibitor	0,615	0,615	0,615	0,615	0,615
Acrocylindropepsininhibitor	0,621	0,621	0,621	0,621	0,621
Chymosininhibitor	0,621	0,621	0,621	0,621	0,621
Saccharopepsininhibitor	0,621	0,621	0,621	0,621	0,621
Fibrinogenreceptorantagonist	0,563				0,563
Antieczematic	0,611				0,611

Jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, izoxinolin hosilalarining faolliklari qiymatlari izoxinolin halqasi o'zgarmaganligi uchun o'zgarmagan.

ISIDA dasturida "Struktura-xossa" bog'liqligini o'rganish boyicha olingan natijalar quyida keltirilgan.

JPEG Image; File: E:\rabstol 27.06.2014\isida_qspr_2012\ISIDA_QSPR_2012\2012-01-29_13-4...

File Help

Molecular Fragments

- ☐ Atom sequences
- ☐ Bond sequences
- ☒ Atom/bond sequences
- ☐ Augmented atoms
- ☐ Augmented bonds
- ☐ Augmented bonds/atoms
- ☐ Hybridiz. augm. atoms

Sequences: Fragments Length

From:

To:

Equation Type

- ☐ $Y = \text{SUM}(A_i \times X_i)$
- ☒ $Y = A_0 + \text{SUM}(A_i \times X_i)$
- ☐ $Y = A_0 + \text{SUM}(A_i \times X_i) + \text{SUM}(B_i \times [Z \times X_i - 1])$
- ☐ $Y = A_0 + \text{SUM}(A_i \times X_i) + \text{SUM}(B_{ik} \times X_i \times X_k)$

☐ Terminal groups

☐ Benson's scheme

☐ All equ. paths

☐ Labeled atoms

☐ Norm. Vars

☐ import SMF

☒ New VSS

☒ Var. Selec. Suite

Ry,ij

Ryi > Rj <

☒ Calc. Q2 for each th point

☒ Calc. LMD: each th point

☒ Appl. t-TEST -fold C.V.

☐ add XTR descriptors

☐ fast Q2 calc.

☐ unknown fragments

☐ Ncoefs > Nmols

N-parameter eq.:

Frag. count min:

Cmp. count min: time(s).

EPS:

t-Test:

☐ Get SMF file only

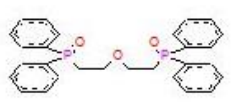
Input File (SDF): **K_L_THF.SDF**

Modelling Property: **K logK**

MASK File:

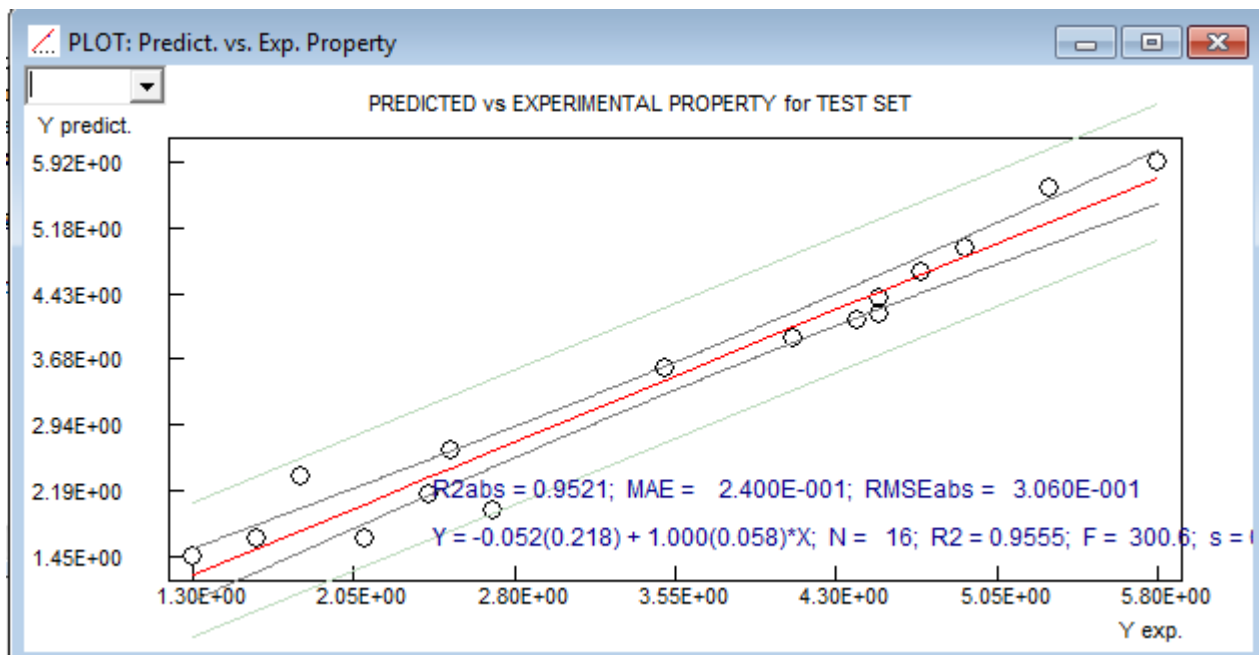
Data TEST Create MASK... Edit MASK Save MASK **START** **CANCEL**

Property	Value	MASK
K logK	2.70	0



C25H25O3P2 MW 474.475

Select Directory for output Files:



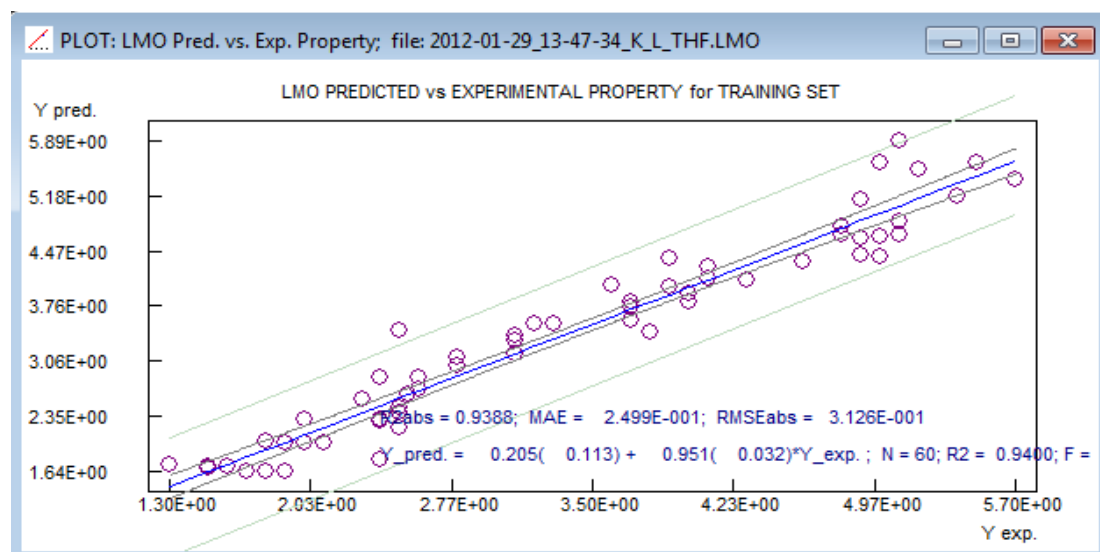
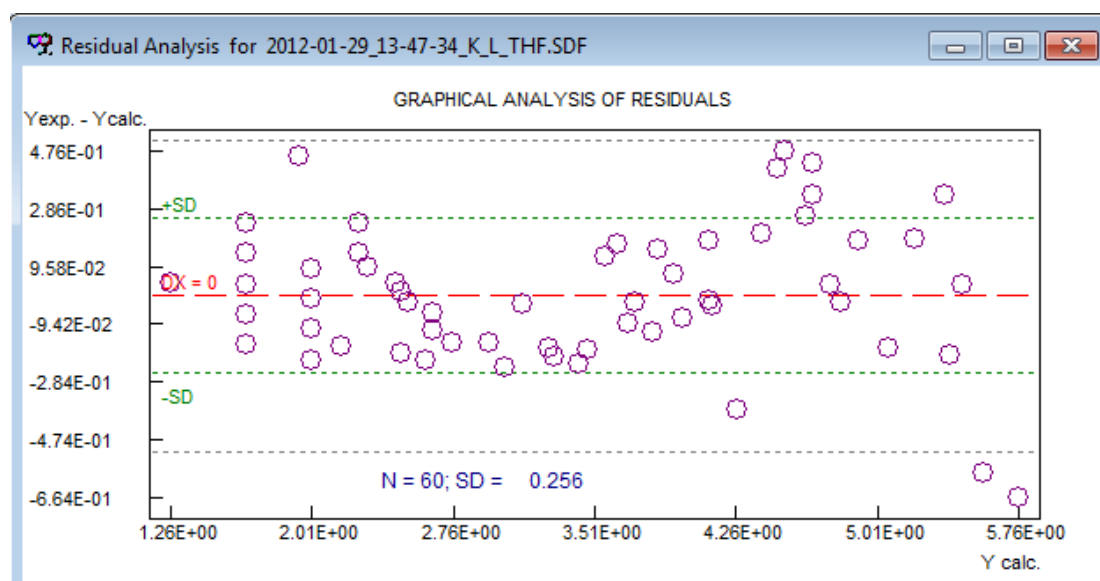
2012-01-29_13-47-34_K_L_THF.MF

IAB2-7

Set of Fragments for the Model.

4.	O=P
19.	C-C-O-C
42.	O-C-C-O-C-C-P
48.	C-C-O-C-C-P-C
75.	C*C-O-C-C
90.	C-C*C-O-C-C-O
122.	O-C*C-C-C-P=O
150.	C*C*C-C-O-C-P
214.	C*C*C-O-C-C*C
217.	C*C*C-O-C-C-C
228.	C*C*C-P-C*C-O
239.	C-O-C*C-C-O-C
245.	C-O-C-P-C-O-C
283.	C*C-P-C-C-P=O

MATRIX: Compound(Line) x Number_of_Fragment(Column).



IV.XULOSALAR

1. “Struktura-xossa” o’zaro bog’liqliklarini o’rganishga doir adabiyotlar yig’ilgan va umumlashtirilgan.
2. Gamavetiralamini bilan ba’zi karbon kislotalarining kondensatlanish va siklanish reaksiylari uchun PASS dasturida fiziologik faolliklari hisoblangan.
3. ISIDA dasturi yordamida izoxinolin qatori moddalarining strukturalari bilan farmakalogik xossalari o’rtasidagi bog’liqliklar o’rganilgan.

V. ADABIYOTLAR

1. Le T., Epa V. Ch., Burden F.R., Winkler D.A. Quantative Structure - Property Relationship Modeling of Diverse Materials Properties. // Chemical Reviews. 2012. V. 112. P. 2889-2919.
2. Leach A.R., Gillet V.J. An Introduction to Chemoinformatics. Springer. 2007. P. 1-255.
3. Verma J., Khedkar V.M., Coutinho E.C. 3D-QSAR in Drug Design - A Review. // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2010. V.10. P. 95-115.
4. Gasteiger J., Engel T. (Eds.). Chemoinformatics. Wiley-VCH. 2006.
5. 3D QSAR in Drug Design: Vol. 1. Theory, Methods and Applications (Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationships). (Ed. by H. Kubinyi). Kluwer/Escom, Dordrecht. 2000.
6. 3D QSAR in Drug Design. Vol. 2. Ligand-Protein Complexes and Molecular Similarity. (Ed. by H. Kubinyi, G. Folkers, and Y.C. Martin). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 2002.
7. 3D QSAR in Drug Design. Vol. 3. Recent Advances. (Ed. by H. Kubinyi, G. Folkers, and Y.C. Martin). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 2002.
8. Katritzky A.R., Kuanar M., Slavov S., Hall C.D. Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction // Chem. Rev. 2010. V.110, P.5714-5789.
9. Thomas L.J., Roy K. On Selection of Training and Test Sets for the Development of Predictive QSAR models // QSAR & Combinatorial Science. 2006. V.25. I.3. P.235-251.
10. Richardson B.J. Physiological research on alcohols. // Med. Times. Gaz. 1868. V.2. P.703-706.
11. Overton E. Osmotic properties of cells in the bearing on toxicology and pharmacy. // Z. Physik. Chem. 1897. V.22. P.189-209.
12. Albert A., Goldacre R., Phillips J. The strength of heterocyclic bases. // J.

- Chem. Soc. 1948. P.2240-2249.
13. Hammet L.P. Some relations between reaction rates and equilibrium constants. // Chem. Rev. 1935. V.17. P.125-136.
 14. Ferguson J. The Use of Chemical Potentials as Indices of Toxicity. // Proc. R. Soc. Lond. B. 1939. V.127. P.387-404.
 15. Taft R.W. Polar and steric substituents constants for aliphatic and o-Benzoate groups from rates of esterification and hydrolysis of esters. // J. Am. Chem. Soc. 1952. V.74. P.3120-3128.
 16. Hansch C., Maloney P.P., Fujita T., Muir R.M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients. // Nature. 1962. V.194. P.178-180.
 17. Free S.M., Wilson J.W. A Mathematical contribution to structure-activity studies. // J. Med. Chem. 1964. V.7. 395-399.
 18. Fujita T., Ban T. Structure-activity study of phenethylamines as substrates of biosynthetic enzymes of sympathetic transmitters. // J. Med. Chem. 1971. V.14. P.148-152.
 19. Хёльте Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование: теория и практика. Бином. Лаборатория знаний. 2013.
 20. Hopfinger A.J., Wang S., Tokarski J.S., Jin B., Albuquerque M., Madhav P.J., Duraiswami C. Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V.119 (43). P.10509-10524.
 21. Vedani A, Dobler M. 5D-QSAR: The key for simulating induced fit? // J. Med. Chem. 2002. V.45. P.2139-2149.
 22. Vedani A, Dobler M, Lill M.A. Combining protein modeling and 6D-QSAR. Simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor. // J. Med. Chem. 2005. V.48. P.3700-3703.
 23. Hoerl A.E., Kennard R.W. (1970). Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems. // Technometrics. 1970. V.12 (1). P.55-67.

24. Гальберштам Н.М., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. Нейронные сети как метод поиска зависимостей структура - свойство органических соединений // Успехи химии, 2003, Т. 72, №7, 706-727.
25. Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Neural networks in building QSAR models. // Methods Mol. Biol. 2008. V.458. P.137-158.
26. Cover T.M., Hart P.E. Nearest neighbor pattern classification. // IEEE Transactions on Information Theory. 1967. V.13 (1). P.21-27.
27. Hofmann T., Schölkopf B., Smola A.J. Kernel Methods in Machine Learning // The Annals of Statistics. 2008. V.36 (3). P.1171-1220.
28. Cortes C., Vapnik V. Support-vector networks. // Mach. Learn. 1995. V.20. P.273-297.
29. An S., Liu W., Venkatesh S. Fast cross-validation algorithms for least squares support vector machine and kernel ridge regression. // Pattern Recognition. 2007. V.40 (8), P.2154-2162.
30. Rosipal R., Trejo L.J. Kernel partial least squares regression in reproducing kernel hilbert space. // The Journal of Machine Learning Research. 2002. V.2. P.97-123.
31. Todeschini R., Consonni V. Handbook of molecular descriptors. Wiley-VCH, Weinheim. 2000.
32. Karelson M. Molecular Descriptors in QSAR/QSPR. John Wiley & Sons: New York. 2000.
33. Mauri A., Consonni V., Pavan M., Todeschini R. // MATCH-Commun. Math. Co. 2006. V.56. P.237-248.
34. Karelson M., Maran U., Wang Y., Katritzky A.R. QSAR and QSPR models derived using large molecular descriptors spaces. A review of CODESSA application. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1999. V.64. P.1551-1571.
35. Basak S.C., Gute B.D., Grunwald G.D. Use of topostructural, topochemical, and geometric parameters in the prediction of vapor pressure: A hierarchical

- QSAR approach. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1997. V.37. P.651-655.
36. Baskin I., Varnek A. Fragment Descriptors in SAR/QSAR/QSPR Studies, Molecular Similarity Analysis and in Virtual Screening. In: Chemoinformatic Approaches to Virtual Screening. (Ed. by A. Varnek, A. Tropsha). RCS Publishing. 2008.
 37. Rogers D., Hopfinger A.J. Application of genetic function approximation to quantitative structure-activity relationships and quantitative structure-property relationships. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1994. V.34. P.854-866.
 38. Molecular Interaction Fields: Applications in Drug Discovery and ADME Prediction. (Ed. by G. Cruciani, R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers). WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 2006.
 39. Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. // J. Am. Chem. Soc. 1988. V.110. P.5959-5967.
 40. Green S., Marshall G.R. 3D-QSAR: A current perspective. // Trends Pharmacol. Sci. 1995. V.16. P. 285-291.
 41. Tominaga Y., Fujiwara I. Prediction-weighted Partial Least-Squares regression method (PWPLS) 2: Application to CoMFA. //J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1997. V. 37 (6). P. 1152-1157.
 42. Goodford P.J. A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. // J. Med. Chem. 1985. V.28. P.849-857.
 43. Davis A.M., Gensmantel N.P., Johansson E., Marriott D.P. The use of the grid program in the 3-D QSAR analysis of a series of calcium channel agonists. // J. Med. Chem. 1994. V.37. P.963-972.
 44. Cruciani G., Watson K.A. Comparative molecular field analysis using grid force field and golpe variable selection methods in a study of inhibitors of glycogen-phosphorylase-B. // Journal of Computer-Aided Molecular Design.

1994. V.7. P.263-280.
45. Klebe G., Abraham U., Mietzner T. Molecular similarity indexes in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. // J. Med. Chem. 1994. V.37. P.4130-4146.
 46. Klebe G., Abraham U. Comparative molecular similarity index analysis (CoMSIA) to study hydrogen-bonding properties and to score combinatorial libraries. // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 1999. V.13. P.1-10.
 47. Bohm M., Sturzebecher J., Klebe G. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship analyses using comparative molecular field analysis and comparative molecular similarity indices analysis to elucidate selectivity differences of inhibitors binding to trypsin, thrombin, and factor Xa. // J. Med. Chem. 1999. V.42. P.458-477.
 48. Pearlman R.S. Rapid generation of high quality approximate 3D molecular structures. // Chemical Design Automation News. 1987. V.2. P.1-7.
 49. Gasteiger J., Rudolph C., Sadowski J. Automatic generation of 3D-atomic coordinates for organic molecules. // Tetrahedron Computer Methods. 1990. V.3. P.537-547.
 50. Langer T., Hoffman R.D. Pharmacophores and Pharmacophore Searches. Wiley-VCH Publishers, Weinheim. 2000.
 51. Pastor M., Cruciani G., McLay I. Pickett S., Clementi S. GRid-INdependent descriptors (GRIND): a novel class of alignment-independent three-dimensional molecular descriptors. // J. Med. Chem. 2000. V.43 (17). P.3233-3243.
 52. Fabian W.M.F., Timofei S., Kurunczi L. Comparative molecular field analysis (CoMFA), semiempirical (AM1) molecular orbital and multiconformational minimal steric difference (MTD) calculations of anthraquinone dye-fibre affinities. // J. Mol. Struct.:THEOCHEM. 1995. V.340 (1). P.73-81.
 53. Fabian W.M.F., Timofei S. Comparative molecular field analysis (CoMFA) of

- dye-fibre affinities. Part 2. Symmetrical bisazo dyes. // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 1996. V.362. P.155-162.
54. Fabian W. M. F., Timofei S. Comparative molecular field analysis (CoMFA) of dye-fibre affinities. Part 2. Symmetrical bisazo dyes //Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. – 1996. – Т. 362. – №. 2. – С. 155-162.
55. Cruz V., Ramos J., Munoz-Escalona A., Lafuente P., Pena B., Martinez-Salazar J. 3D-QSAR analysis of metallocene-based catalysts used in ethylene polymerisation. // Polymer. 2004. V.45 (6). P.2061-2072.
56. Cruz V. et al. 3D-QSAR analysis of metallocene-based catalysts used in ethylene polymerisation //Polymer. – 2004. – Т. 45. – №. 6. – С. 2061-2072.
57. Cruz V.L., Ramos J., Martinez S., Munoz-Escalona A., Martinez-Salazar J. Structure-Activity Relationship Study of the Metallocene Catalyst Activity in Ethylene Polymerization. // Organometallics. 2005. V.24 (21). P.5095-5102.
58. Cruz V. L. et al. Structure-activity relationship study of the metallocene catalyst activity in ethylene polymerization //Organometallics. – 2005. – Т. 24. – №. 21. – С. 5095-5102.
59. Жохова Н.И., Баскин И.И., Бахронов Д.К., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. Метод непрерывных молекулярных полей в поиске количественных соотношений «структура - активность» // Докл. РАН. 2009. Т.429. №2.
60. Жохова Н. И. и др. Метод непрерывных молекулярных полей в поиске количественных соотношений структура–активность //Доклады Академии наук. – Академиздатцентр" Наука" РАН, 2009. – Т. 429. – №. 2. – С. 201-205.