

POLİXLORDİBENZO-P-DİOKSİNLƏRİN “STRUKTUR-XASSƏ” QARŞILIQLI ƏLAQƏSİNİ İFADƏ EDƏN PROQNOZLAŞDIRICI MODELƏRİN QURULMASI

Məhiyəddin Sadıq oğlu Mehdiyev

kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

Mingəçevir Dövlət Universiteti

mahiyaddin.mehdiyev@mdu.edu.az

Xülasə

Məqalədə ətraf mühit və insan sağlamlığı üçün potensial təhlükə yaradan polixlordibenzo-p-dioksinlərin “struktur-xassə” əlaqəsini kəmiyyətə ifadə edən proqnozlaşdırıcı modellər təklif edilmişdir. Modellərin qurulmasında Balaban indeksindən (J), Viner indeksindən (W), Randiç indeksindən (χ), Harari indeksindən (T_{hara}), və (Xu) Xu indeksindən istifadə edilmişdir.

Təklif edilən modellər vasitəsilə polixlordibenzo-p-dioksin qrupuna daxil olan birləşmələrin (I) lipofillik ($\log P$), suda həll olma xüsusiyyəti ($-\log S$), səthi gərilmə (σ), bioakumlyasiya faktoru ($\log_{10} BCF$), havada ($T_{1/2}^{hav}$), suda ($T_{1/2}^{su}$), torpaqda ($T_{1/2}^{torp}$) yarımparçalanma periodu kimi mühüm parametrlərin qiymətini proqnozlaşdırmaq mümkündür. Eyni zamanda tədqiq edilən dioksinlərin ürək-damar və hepatobiliar sistemlərinə (böyrək, qara ciyər, öd yolları) təsiretmə ehtimalı proqnozlaşdırılmışdır. Proqnozlaşdırılma kompüter vasitəsilə həyata keçirilmişdir.

***Açar sözlər:** polixlordibenzo-p-dioksin, topoloji indeks, lipofillik, suda həll olma, səthi gərilmə, bioakumlyasiya, ürək-damar, hepatobiliar sistem*

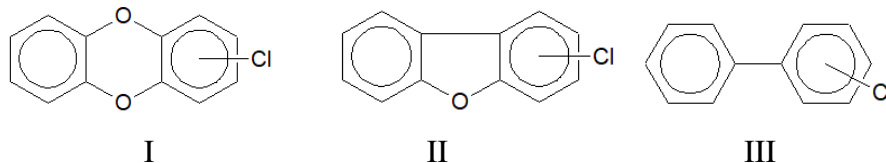
Giriş

Sənayenin kimyalaşması dövrü cəmiyyətin artan tələbatını ödəsə də, məsələn, dioksinlər kimi yüksək toksiki xassəyə malik tullantılar ətraf mühitə yayılaraq hava, su, qida məhsulları vasitəsilə orqanizmə daxil olur, konserogen, mutagen, teratogen və s. kimi effekt göstərir. Bu birləşmələrin xassələrinin, o cümlədən toksiki xassələrinin öyrənilməsi üçün ənənəvi üsullardan – laboratoriyada orqanizmlər üzərində aparılan təcrübələrdən istifadə olunur. Lakin bu, maliyyə və vaxt itkisi baxımından baha başa gəlir. Bununla belə, nəzəri kimyanın və müasir hesablama vasitələrinin gücündən istifadə etməklə daha effektiv, ucuz, sürətli və təhlükəsiz formada kimyəvi birləşmələrin öyrənilməsi kimi vacib məsələləri həll etmək mümkündür. Odur ki, hazırda maddələrin struktur quruluşu ilə onun fiziki-kimyəvi xassələri arasındakı qarşılıqlı əlaqəsinin təhlil edilməsi kimya sahəsində aparılan tədqiqat işlərinin ayrılmaz hissəsinə çevrilmişdir [1-3, 5]. Başqa sözlə, “struktur-xassə” qarşılıqlı əlaqəsinin öyrənilməsi nəzəri kimyanın aktual məsələlərindən biridir. Maddələrin strkturu ilə onların xassələri arasında funksional asılılığın tapılması üçün müxtəlif riyazi modelləşdirmə üsullarından istifadə olunur. Üsulların seçilməsi tədqiq olunan kimyəvi birləşmələrin təbiətindən və analiz edilən maddənin xassəsindən asılıdır. Bu üsullar arasında topoloji yanaşma xüsusi yer tutur. Bu yanaşmada maddənin struktur quruluşundan çıxış edərək onun strukturu ədəd formasında istifadə edilir ki, bu da deskriptor adlanır. “Struktur-xassə” qarşılıqlı əlaqəni ifadə edən riyazi modellərin qurulması üçün topoloji indeks müstəqil və ya kombinə edilmiş formada istifadə edilir. Topoloji indeks maddənin fiziki-kimyəvi və bioloji xassələri ilə yüksək korrelyasiya etmə xüsusiyyətinə malikdir.

Qlobal ekoloji problemlərdən biri ətraf mühitin davamlı toksiki üzvi maddələrlə çirklənməsidir. Bu qrupa daxil olan maddələr çox zaman yüksək toksiki təsirə, yarımparçalanma perioduna, bioakumulyasiya potensialına və miqrasiya etmə xüsusiyyətinə malik olur.

Dioksinlər də belə xüsusiyyətə malik olan üzvi birləşmələrdir. Dioksinlər – polixlordibenzo-p-dioksinlər (PXDD), polixlordibenzofuranlar (PXDF) və polixlordifenillər (PXD) qrupunun

ümumiləşdirilmiş adıdır (şək. 1). Bu birləşmələr təbiətdə və canlı orqanizmlərdə son dərəcə yüksək bioloji aktivliyə və mutagen, konserogen, terotogen, immunosupressiv, embriotoksik, kimyəvi sabitliyə malikdirlər. Qida zənciri ilə sərbəst miqrasiya edir [4]. Dioksinlər ailəsinə yüzlərlə xlorüzvi, bromüzvi, tsiklik efirlər daxildir. Bu birləşmələrlə təmasda olmaq təhlükəli olduğu üçün bu onların strukturu ilə xassələri arasında əlaqəni ifadə edən riyazi modellərin qurulmasını aktuallaşdırır. Belə təhlükəli maddələrin ətraf mühətdə davranışını modellər vasitəsilə proqnozlaşdırılması daha məqsədəuyğundur.



Şək. 1. Dioksinlərin ümumi formulu

İşin məqsədi: Polixlordibenzo-p-dioksinlərin (I) “struktur-xassə” əlaqəsini ifadə edən proqnozlaşdırıcı modellərin qurulması; dioksinlərin ürək-damar, hepatobiliar sistemlərə neqativ təsirlərinin kompüter proqnozlaşdırılması.

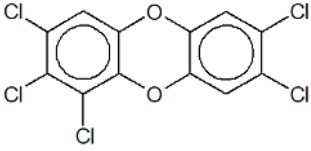
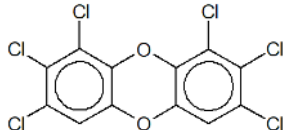
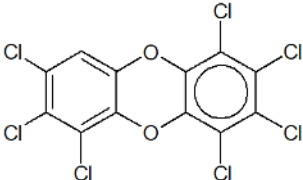
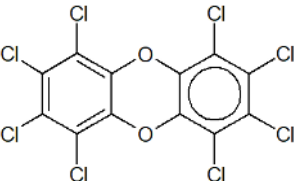
Materiallar və tədqiqat metodları

Qarşıya qoyulan məqsədə çatmaq üçün məlumat bazasından molekulunda 1-dən 8-ə qədər müxtəlif vəziyyətlərdə xlor atomu olan səkkiz ədəd polixlordibenzo-p-dioksin (I) seçilmişdir (cədvəl 1). [5]. ChemIDplus-kimyəvi verilənlər bazasından seçilmiş (cədvəl 1) və onların struktur quruluşundan istifadə edərək Balaban (J), Randiç ($^n \chi, n = 1, 3$), Viner (W), Harari (Thara) və Xu (Xu) molekulyar deskriptorun qiymətləri hesablanmışdır (cədvəl 2).

Cədvəl 1

Polixlordibenzo-p-dioksinlər

№	Birləşmənin strukturu	Birləşmənin adı
I		1-Xlordibenzo-p-dioksin
II		1,7-Dixlordibenzo-p-dioksin
III		1,3,7-Trioxlordibenzo-p-dioksin
IV		2,3,7,8-Tetroxlordibenzo-p-dioksin

V		1,2,3,7,8-Pentaxlordibenzo-p-dioksin
VI		1,2,3,7,8,9-Heksaxlordibenzo-p-dioksin
VII		1,2,3,4,6,7,8-Heptaxlordibenzo-p-dioksin
VIII		Oktaxlordibenzo-p-dioksin

Cədvəl 2

Topoloji indekslər

Birləşmələr	J	T_{hara}	W	Xu	$^1\chi$	$^3\chi$
I	1,714	45,412	334	14,695	10,173	1,340
II	1,701	49,848	405	15,661	11,111	2,08
III	1,708	54,533	480	16,573	12,055	2,291
IV	1,688	59,167	571	17,527	13,005	2,400
V	1,738	64,645	648	18,304	13,959	2,380
VI	1,786	70,289	731	19,069	14,917	2,391
VII	1,832	76,109	820	19,827	15,879	2,396
VIII	1,878	82,960	915	20,572	16,844	2,423

ChemDes [6] proqram təminatından istifadə etməklə hesablanmışdır. Birləşmələrin oktanol-su mühitində paylanması loqarifmi – ($\log P$) və suda həll olmasının loqarifmi ($-\log S$) hesablamaq üçün *ALOGPS 2.1* proqramından istifadə edilmişdir. Dioksinlərin bioakumlyasiya faktoru ($\log_{10} BCF$) GUSAR, səthi gərilmənin σ qiyməti isə ACD/ChemSketch proqramından istifadə etməklə hesablanmışdır. Birləşmələrin havada ($T_{1/2}hav$), suda ($T_{1/2}su$), torpaqda $T_{1/2}(tor)$ yarımparçalanma perioda məlumatlar mənbə [4]-dən götürülüb. Birləşmələrdə maraq doğuran ürək-damar və hepatobiliyar sistemlərə neqativ təsirlərini öyrənmək üçün ADVER Pred xidmətindən istifadə edilmişdir (cədvəl 3).

Riyazi modellərin qurulmasında statistika 10 proqramı tətbiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi

Cədvəl 3

Polixordibenzo-p-dioksinlərin fiziki və biokumilyasiya xassələri

logP	-logS	σ	Log10BC F	$T_{1/2}$ hav, gün	$T_{1/2}$ su, ay	$T_{2/2}$ torp, il
4,88	3,98	52,29	2,916	8	5	103
5,60	4,57	54,5	3,062	15	10	114
6,33	5,13	56	3,488	31	20	274
7,01	5,94	57,4	3,678	31	20	63
7,39	6,41	58,6	3,760	31	20	80
7,78	6,85	59,7	4,062	63	41	103
8,10	7,53	60,6	3,440	165	108	148
8,41	8,44	61,5	3,079	-	-	-

Aparılan tədqiqatlar nəticəsində polixlordibenzo-p-dioksin (I-VIII) birləşmələrin “struktur-xassə” qarşılıqlı əlaqəsini ifadə edən proqnozlaşdırıcı modellər işlənib hazırlanmışdır:

1. “Struktur-lipofillik” əlaqəsini Xu indeksindən asılılığını ifadə edən riyazi model.

$$\log P = -17,747 + 2,207 \cdot Xu - 0,046 \cdot Xu^2 \quad (1)$$

$N=8, r=0,999, s=0,03, F=3623$

2. “Struktur-suda həll olma” əlaqəsi aşağıdakı modellə ifadə olunduğu müəyyən edilmişdir:

$$-\log S = 0,6451^1 \chi - 2,5975 \quad (2)$$

$$N = 8, r = 0,997, s = 0,12, F = 970$$

$$-\log S = 0,315T_{hara} - 11,242J - 0,935Xu + 22,657 \quad (3)$$

$$N = 8, r = 0,999, s = 0,03, F = 3715$$

3. “Struktur-səthi gərilmə” qarşılıqlı əlaqəsini ifadə edən regressiya tənliyi:

$$\sigma = 21,162 + 2,2384 \cdot Xu + 0,73 \cdot \chi - 0,0082 \cdot W \quad (4)$$

$$N=8, r=0,999, s=0,06, F=5017$$

4. “Struktur-bioakumulyasiya faktoru” qarşılıqlı əlaqəsi aşağıdakı qanunauyğunluğa tabedir:

$$\log_{10}(BCF) = -5,66 + 0,2868 \cdot T_{hara} - 0,0022 \cdot T_{hara}^2 \quad (5)$$

$$N = 7, r = 0,97, s = 0,08, F = 46$$

Tədqiqat nəticəsində polixlordibenzo-p-dioksin birləşmələrin (I-VIII) “Struktur-havada yarımparçalanma periodu”, “Struktur-suda yarımparçalanma periodu” və “Struktur-torpaqda yarımparçalanma periodu” qarşılıqlı əlaqəsini ifadə edən riyazi modellər qurulmuşdur. Hər birinə ayrılıqda baxaq:

5. “Struktur-havada yarımparçalanma periodu” qarşılıqlı əlaqəsini ifadə edən riyazi model aşağıdakı kimidir:

$$T_{\frac{1}{2}}(hava) = 11496,6J^2 - 39540,4J + 34016,1 \quad (6)$$

$$N = 7, r = 0,988, s = 10, F = 84$$

6. “Struktur-suda yarımparçalanma periodu” qarşılıqlı əlaqəsini ifadə edən riyazi model:

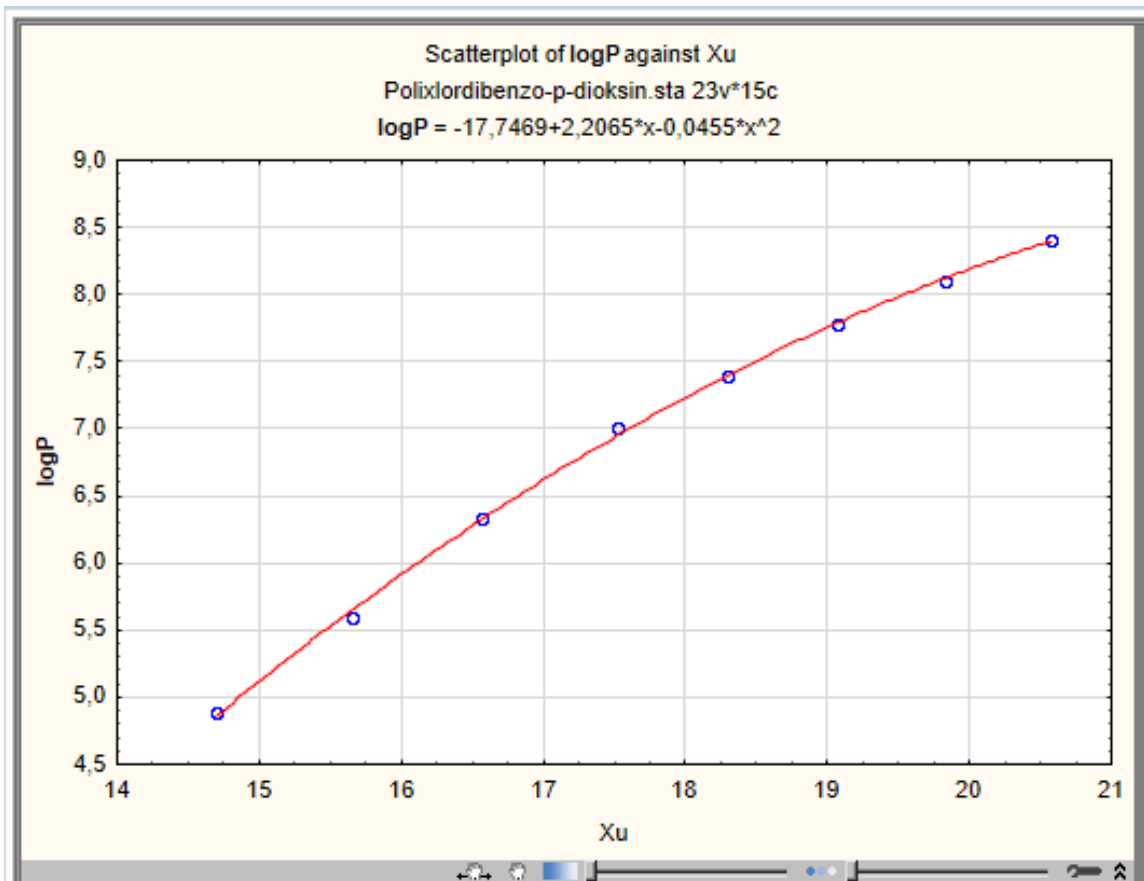
$$T_{1/2}(Su) = 7562,7J^2 + 4872,51J + 22380,3 \quad (7)$$

$$N = 7, r = 0,988, s = 6,5, F = 86$$

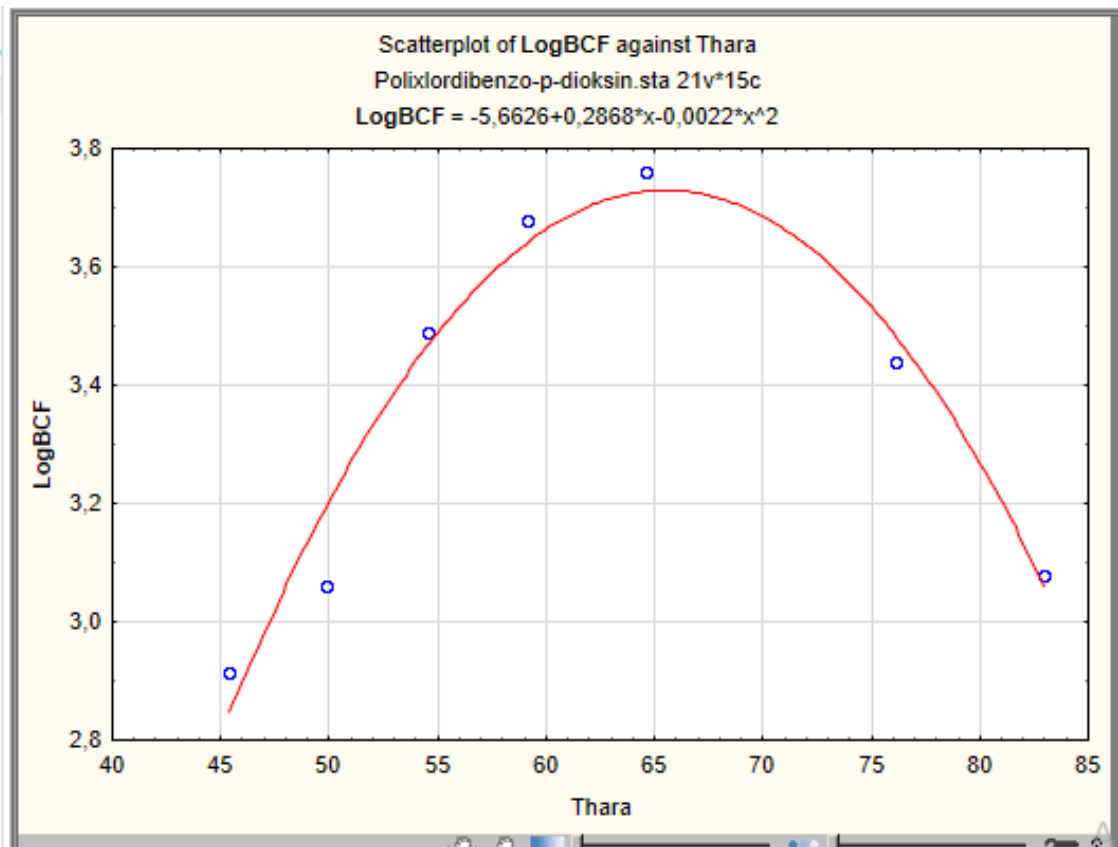
7. “Struktur-torpaqda yarımparçalanma periodu” qarşılıqlı əlaqəsi:

$$T_{1/2}(torp) = 26,551T_{hara} + 70,81^3 \chi - 234,7 \log P - 754,676J + 1241,252 \quad (8)$$

$$N = 6, r = 1, s = 0,1, F = 1124 \cdot 10^2$$



Şək. 2. $\log P = f(Xu)$



Şək. 3. $\text{Log}_{10} \text{BCF} = f(T_{hara})$

Tədqiq olunan dioksinlərin ürək-damar, hepatobiliar sistemlərə təsirinin qiymətləndirilməsi üçün [7] mənbədən istifadə edilmişdir (cədvəl 4).

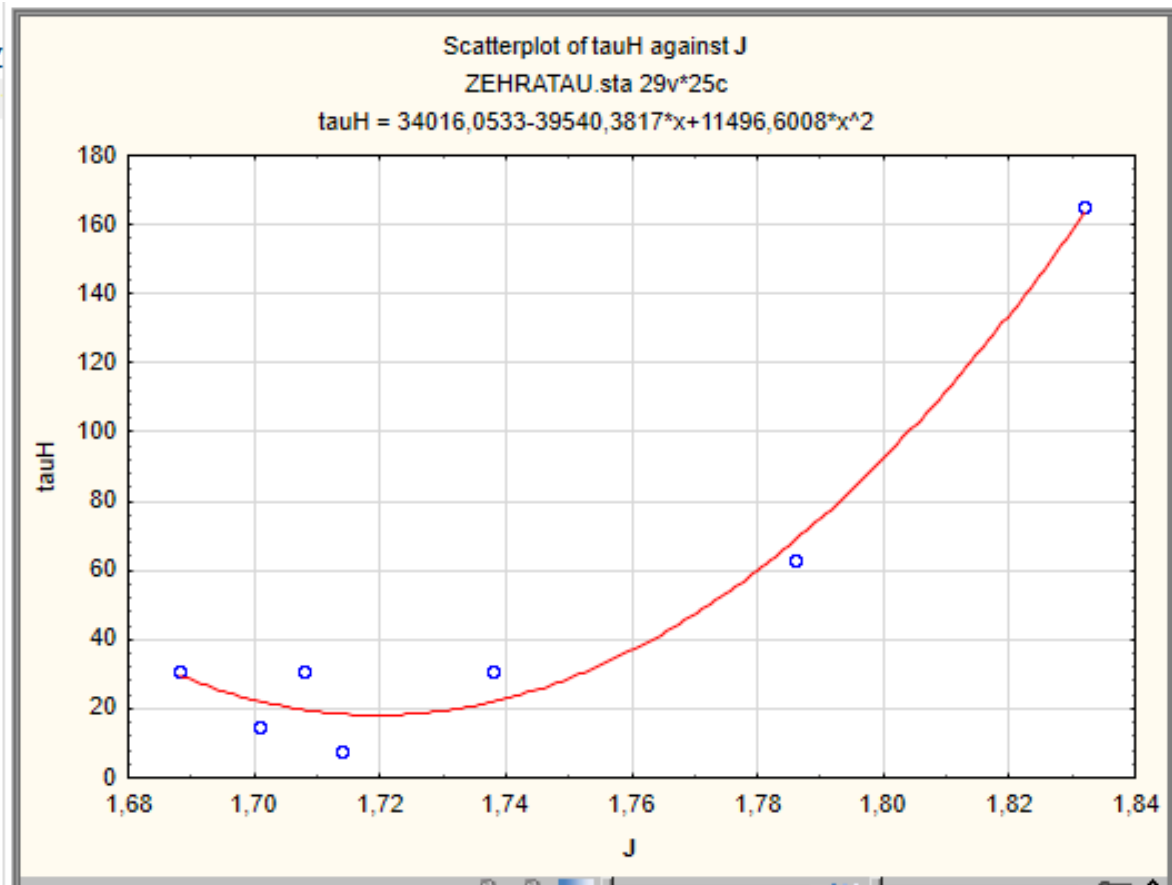
Cədvəl 4

Polixlordibenzo-p-dioksinlərin ürək-damar və hepatobiliar sistemlərə ehtimal olunan təsirləri

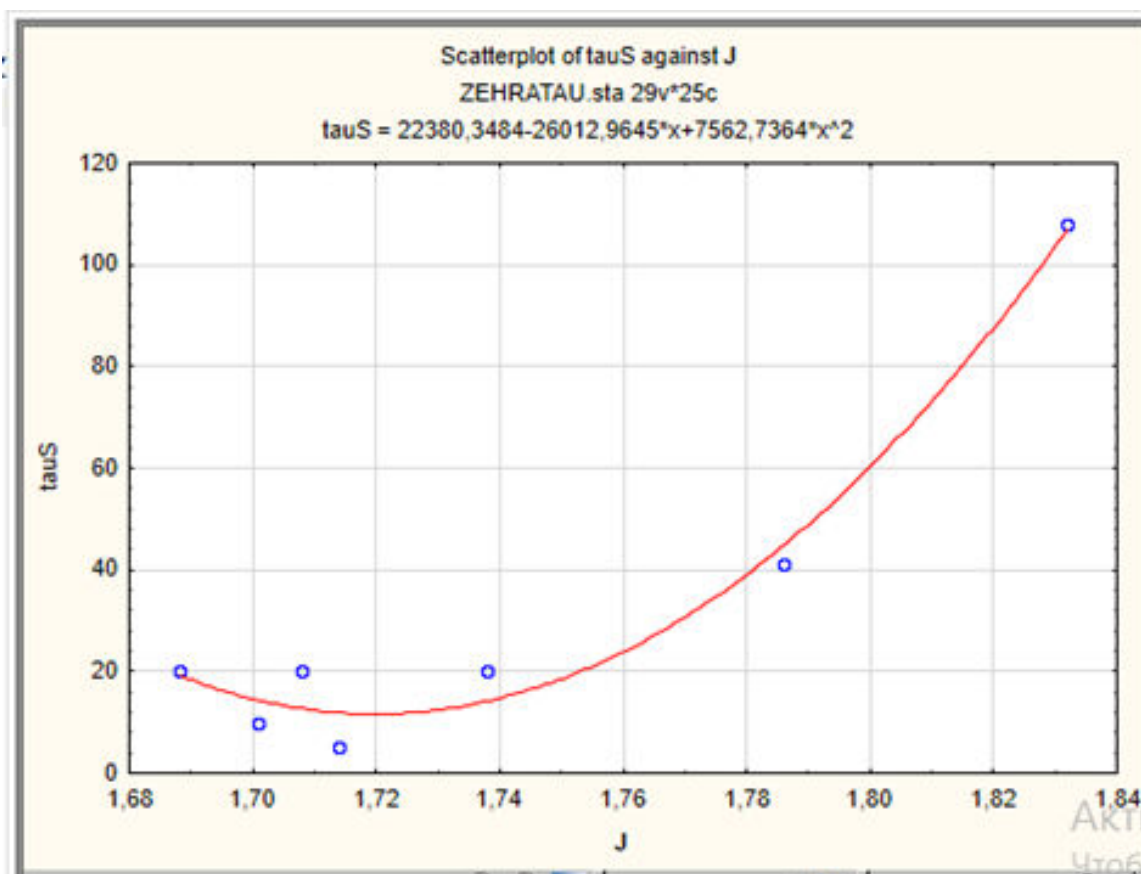
№	Hepatoksiklik		Aritmiya		Miokard infarktı	
	P_a	P_i	P_a	P_i	P_a	P_i
I	0,667	0,113	0,395	0,189	-	-
II	0,675	0,110	0,403	0,182	-	-
III	0,672	0,111	0,413	0,175	-	-
IV	0,572	0,159	0,402	0,183	-	-
V	0,659	0,116	0,413	0,175	-	-
VI	0,572	0,159	0,402	0,183	-	-
VII	0,572	0,159	0,402	0,183	-	-
VIII	0,512	0,189	0,429	0,164	0,304	0,190

Cədvəldən görüldüyü kimi, dioksin molekulunda xlor atomlarının sayı artdıqca birləşmələrin hepatotoksiklik ehtimalı azalır, aritmiya effektinin isə artması müşahidə olunur.

Polixlordibenzo-p-dioksinlərin havada, suda və torpaqda yarımparçalanma periodunun topoloji indekslərdən asılılığı struktur quruluşunun onların havada, suda və torpaqda yarımparçalanma perioduna təsirini ifadə edən modellə müəyyən edilə bilər (şək. 4, 5).



Şək. 4. $T_{\frac{1}{2}}(hava) = f(J)$



Şəkl. 5. $T_{1/2}(su) = f(J)$

İstifadə edilmiş ədəbiyyat

1. Курбатова С.В., Колосова Е.А., Финкельштейн Е.Е. Топологические индексы в химических расчетах. Самара: Изд-во «Самарский университет», 2014, 32 с.
2. Прялкин Б.С. Теоретические основы органической химии, Выпуск 5.1. Топологические индексы: Учебно-методическое пособие. Томск: Изд-ский дом Томского госун-та, 2017, 38 с.
3. Иванов В.В., Слета Л.А. Расчетные методы прогноз биологической активности органических соединений. Харьков: ХНУ, 2003, 71 с.
4. www.dioxin.ru (baxılma tarixi: 03.11.2021)
5. Тиньков О.В. Количественная оценка влияния структуры на токсичность, липофильность и растворимости в воде экологически опасных органических соединений. (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/Chemidplus/>) (Müraciət olunma tarixi: 05.11.2021)
6. <http://www.scbdd.com> (Müraciət olunma tarixi: 08.11.2021)
7. Ivanov S.M., Lagunin A.A., Rudik A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V., J.Chem. Inform. Model., 2018, 58, 8. (<http://way2drug.com/adverpred/> / baxılma tarixi: 0.6.11.2021).

M.S.Mehdiyev

doctor of philosophy in chemistry, associate professor
Mingachevir State University

Construction of prediction models expressing the “structure-properties” interaction of polychlorodibenzo-p-dioxins

Abstract

The article proposes predictive models that quantify the "structural-property" relationship of polychlorinated benzene-p-dioxins, which pose a potential threat to the environment and human health. The Balaban index (J), Wiener index (W), Randic index (${}^n\chi$), Harari index (T_{har}), and (Xu) Xu index were used in the construction of the models.

Using the proposed models, the compounds of the polychlorinated benzene-p-dioxin group like (I) are lipophilic ($\log P$), water-soluble ($\log S$), surface tension (σ), bioaccumulation factor ($\text{Log}_{10} BCF$), in air ($T_{1/2}$ weather), in water ($T_{1/2}$ water), in soil ($T_{1/2}$ land), is possible to predict the value of important parameters such as the half-life period. At the same time, the studied dioxins are expected to affect the cardiovascular and hepatobiliary systems (kidneys, liver, bile ducts). Forecasting was carried out by computer.

Keywords: polychlorinated benzene-p-dioxin, topological index, lipophilicity, water solubility, surface tension, bioaccumulation, cardiovascular, hepatobiliary system

М.С.Мехтиев

доктор философии по химии, доцент
Мингачевирский государственный университет

Построение прогнозирующих моделей, выражающих взаимодействие «структура-свойства» полихлордibenzo-p-диоксинов

Резюме

В статье предложены прогностические модели, количественно определяющие взаимосвязь «структура-свойство» полихлорированных бензол-p-диоксинов, представляющих потенциальную угрозу для окружающей среды и здоровья человека. При построении моделей использовались индекс Балабана (J), индекс Винера (W), индекс Рандика (${}^n\chi$), индекс Харари (T_{hara}) и индекс (Хи) Хи.

Используя предложенные модели, соединения, относящиеся к группе полихлорированных бензол-p-диоксинов (I), липофильны ($\log P$), водорастворимы ($-\log S$), поверхностное натяжение (σ), коэффициент биоаккумуляции ($\text{Log}_{10} BCF$), на воздухе ($T_{1/2}$ воз), в воде ($T_{1/2}$ вод), в почве ($T_{1/2}$ почвы) можно прогнозировать значение важных параметров, таких как период полураспада. В то же время предполагается влияние исследуемых диоксинов на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную системы (почки, печень, желчевыводящие пути). Прогнозирование осуществлялось компьютером.

Ключевые слова: полихлорбензол-p-диоксин, топологический индекс, липофильность, растворимость в воде, поверхностное натяжение, биоаккумуляция, сердечно-сосудистая, гепатобилиарная системы

Elmi redaktor: k.f.d., dos. A.Aslanov

Շара təqdim edən redaktor: tex.f.d., dos. A.Əliyeva

Daxil olub: 03.03.2022

Շара qəbul edilib: 17.03.2022