

(Инновационный Центр Фитотехнологии НАН КР , Бишкек, Кыргызстан)

**РАСЧЕТНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЧИСЛЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНОСТИ
АЛИФАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ ЭФИРОВ
МОНОАМИНОМОНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Аннотация

В данной статье рассчитаны значения липофильности некоторых алифатических аминокислот с помощью программ Dragon 5.5, Chem3D Ultra 6.0 и методом инкрементов. Точность расчетов определена путем сравнения с экспериментальными значениями липофильностей аминокислот. Далее, развивая эти методы, найдены расчетные значения липофильностей эфиров моноаминомонокарбоновых аминокислот.

Ключевые слова: липофильность, аддитивность, липофильность атомных групп, метод инкрементов.

Тірек сөздер: липофильділік, аддитивтілік, атом топтарының липофильдігі, инкремент әдісі.

Keywords: lipophilicity, additivity, lipophilicity of atomic groups, increments method.

Для оценки липофильности $LogP$ существует множество теоретических подходов. Теоретическая оценка и некоторые экспериментальные данные доступны в некоторых версиях ряда пакетов прикладных программ Dragon 5.5 и Chem3D Ultra 6.0 [1,2]. Возьмем, к примеру, некоторые виды аминокислот в алифатическом строении (табл. 1). Компьютерные программы позволяют рассчитать искомую величину. Например, найдя экспериментальные данные по некоторым аминокислотным молекулам можно построить график корреляции экспериментальных [3,4] значений, от расчетных данных, вычисленных по программе Dragon 5.5 (рис. 1).

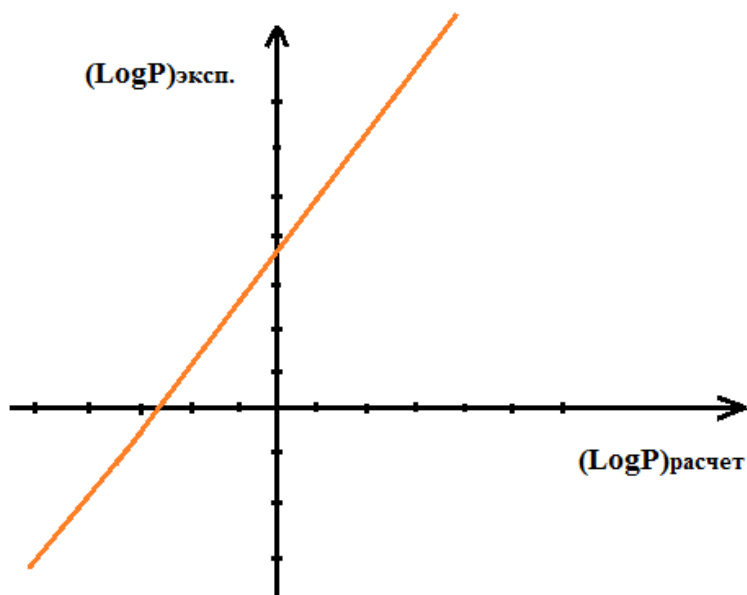


Рисунок 1 – График зависимости экспериментальных значений липофильности аминокислот

от расчетных значений липофильности по программе Dragon 5.5

Для многих систем на основании предположения об аддитивности вклада субструктурных фрагментов молекулы может быть проведен приближенный расчет величин $LogP$. Расчет параметров гидрофобности непосредственно из структуры молекулы был выполнен еще Реккером [5]. Метод расчета основан на определении параметров гидрофобности f фрагментов молекулы, которые описывают вклад отдельных субструктур в суммарную липофильность молекулы. Таким образом, величина $LogP$ рассчитывается по следующему соотношению:

$$\lg(p) = \sum a_i f_i \quad (1)$$

где f_j – параметр гидрофобности фрагмента (AB) (A, B – обозначение атомов химических элементов), a_j – число фрагментов данного типа в структуре. Величины f_j находят путем множественного регрессионного анализа представительной выборки молекул, для которых известны значения липофильности. После этого липофильность соединения, не представленного в обучающей выборке, может быть рассчитана путем суммирования значений f структурных фрагментов исследуемой молекулы.

Для определения липофильности атомных групп с помощью аддитивного суммирования выбраны восемь аминокислот из табл. 1. Выбранные аминокислоты являются алифатическими соединениями и состоят из множества относительно одинаковых атомных групп [6]. При определении аддитивных параметров разновидностей аминокислот, содержащих циклические радикалы, с помощью атомных групп, их необходимо рассмотреть по отдельности, так как алифатическим и циклическим формам

1	Аланин	-0.4	- 0.60 1	- 1.40 9	- 0.17 17	- 0.17 1	1	0	1	1	1
2	Аспарагин овая кислота	- 1.31	- 1.24 5	- 1.67 4	- 1.45 99	- 1.45 9	1	1	0	1	2
3	Глутамино вая кислота	- 1.22	- 0.92 4	- 1.39 5	- 1.07 18	- 1.07 1	1	2	0	1	2
4	Глицин	- 0.67	- 0.97 8	- 1.32 7	- 0.78 44	- 0.78 4	0	1	0	1	1
5	Изолейци н	1.25	0.69 9	- 0.29 3	1.21 85	1.21 8	2	1	2	1	1
6	Лейцин	1.22	0.63 1	0.29 3	1.21 86	1.21 8	2	1	2	1	1
7	Лизин	- 0.67	- 0.68 0	- 1.15 4	- 0.67 6	- 0.67	1	4	0	2	1
8	Валин	0.91	0.24 2	- 0.74 9	0.83 3	0.83	2	0	2	1	1
Расчетные значения липофильностей, соответствующие каждой атомной группе				на Microsoft Excel 2007			- 0.275 56	0.387 778	1.27 67	- 0.773 3	- 0.3988 9
				на MathCad 14			-0.276	0.388	1.27 7	- 0.773	-0.399

Экспериментальные и расчетные значения липофильности в программе Dragon 5.5 имеют корреляции высокого порядка ($k = 0,983$), и они находятся друг с другом в следующей функциональной зависимости.

Таблица 2. Расчетные значения липофильности эфиров моноаминомонокарбоновых кислот [9] $R - CH(NH_2) - COO - R^1$

Радикалы		расчетные значения липофильности			Количество групп					Липофильность в атомной группы -COO-
R	R ¹	Log P drag on	Расчет LogP по формуле (2)	Расчет LogP по методу инкрементов	-	-CH ₂	-	NH	-COO-	
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₃ H ₇	1.75 5	2.79 5	3.248	2	3	3	1	1	-0.875
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₄ H ₉	2.21 1	3.42 2	3.636	2	4	3	1	1	-0.636
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₅ H ₁₁	2.66 7	4.05	4.024	2	5	3	1	1	-0.396
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₆ H ₁₃	3.12 3	4.67 7	4.412	2	6	3	1	1	-0.157
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₇ H ₁₅	3.57 9	5.30 5	4.8	2	7	3	1	1	0.083
(CH ₃) ₂ CHC H ₂	C ₈ H ₁₇	4.03 6	5.93 4	5.188	2	8	3	1	1	0.324
CH ₃	C ₃ H ₇	0.52 3	1.1	1.859	1	2	2	1	1	-1.1
CH ₃	C ₄ H ₉	0.97 9	1.72 7	2.247	1	3	2	1	1	-0.942
CH ₃	C ₅ H ₁₁	1.43 5	2.35 5	2.635	1	4	2	1	1	-0.702
CH ₃	C ₆ H ₁₃	1.89 2	2.98 3	3.023	1	5	2	1	1	-0.462
CH ₃	C ₇ H ₁₅	2.34 8	3.61 1	3.411	1	6	2	1	1	-0.222
CH ₃	C ₈ H ₁₇	2.80 4	4.23 8	3.799	1	7	2	1	1	0.017
Среднее значение липофильности атомной группы -COO- : -0.4223										

В данной статье впервые вычислены значения липофильности эфиров моноаминомонокарбоновых аминокислот с помощью программы Dragon 5.5 и методом инкрементов (табл. 2). С помощью формулы (2) вычислены значения липофильности близкие к экспериментальным значениям. Как видно из таблиц 1 и 2, эти соединения построены из множества почти одинаковых атомных групп, и они отличаются всего лишь по количеству атомных групп. Все соединения, приведенные в таблице, являются алифатическими соединениями. Итак, опираясь на экспериментальные значения липофильности аминокислот и аддитивные свойства липофильности приведенных в табл. 1, можно с помощью метода инкрементов рассчитать приближенные значения липофильности эфиров моноаминомонокарбоновых аминокислот. Вычисление липофильности соединений в таблицах 1 и 2 произведено методом инкрементов и осуществлено с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и MathCad 14.0. Здесь аминокислоты приведенные в табл. 1, и эфиры моноаминомонокарбоновых аминокислот приведенные в табл. 2, отличаются по атомным группам $-COOH$ и $-COO-$. Поэтому при проведении расчетов соединений показанных в табл. 2, липофильности $-COO-$ атомных групп в каждом соединении рассчитаны по отдельности. А при вычислении методом инкрементов липофильности соединений в табл. 2 использованы среднее значение липофильности атомной группы $-COO-$.

В работах [10] и [11] исследованы пути синтеза сложных эфиров аминокислот и физико-химические свойства полученных соединений, применение их в медицине, в пищевой промышленности и в аграрной отрасли. Как показывают наши многолетние экспериментальные исследования, сложные эфиры аминокислот обладают малой токсичностью. Например, токсичность хлоргидрата децилового и децилтридецилового эфира глицина при пероральном введении белым мышам составляет $LD_{50} = 1500$ мг/кг. Особенно высокая антибактериальная активность проявилась у октилового, тетрадецилового, гексадецилового эфира лизина против грамположительных инфекций (пневмококков, стрептококков, бациллы сибирской язвы, стафилококков и энтерококков).

Сложные эфиры аминокислот до сегодняшнего дня применяется как исключительно хорошее средство в пищевой промышленности и в других областях производства. Например, с целью уменьшения действия сахара на эмаль зубов применяют метиловый эфир L-аспартил-L-фенилаланина. Он входит в состав диетических малокалорийных конфет и жевательной резинки. Кроме этого они используются в качестве различных добавок, в том числе для придания вкуса фруктам, которые используются в различных напитках, для устранения различных неприятных запахов в некоторых пищевых продуктах.

Выводы:

1) Если известно экспериментальные значения аддитивных параметров алифатических соединений, состоящих из множества одинаковых атомных групп, то с помощью метода инкрементов можно определить неизвестный аддитивный параметр исследуемых алифатических соединений, состоящих из различных атомных групп.

2) При установлении корреляционной связи высокого порядка между расчетными данными, полученными с помощью программ Dragon 5.5 и Chem3D Ultra 6.0, найдя между

ними численные зависимости с помощью наименьших квадратов, можно получить результаты, близкие к экспериментальным значениям.

3) Методы, предложенные в данной статье могут применяться для уменьшения экономических затрат при исследовании активности, фармакологических свойств разных исследуемых биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 CS Chem3D Ultra Molecular Modeling and Analysis. 2001 Cambridge Soft. www.cambridgesoft.com.
- 2 Dragon Evaluation Version 5.5. -2007. (Software for Molecular Descriptor Calculations)
- 3 Электронный справочник: аминокислоты и белки. http://molbiol.edu.ru/appendix/02_01.html
- 4 Sweet, R.M. and Eisenberg, D. 1983. Correlation of sequence hydrophobicities measures similarity in three-dimensional protein structure. J. Mol. Biol. 171:479-488.
- 5 Mannhold R., Rekker R.F. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/ water systems // Perspective in Drug Discovery and Design. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2000. №18. P.1-18.
- 6 Эрназаров К.К. Прогнозирование физико-химических свойств L-аминокислот на основании их химического строения экспериментально-статистическими методами. Известия НАН Кыргызской Республики, выпуск 3, 2011, Бишкек, стр. 8-12.
- 7 Mathcad, version 14.0.0.163 [build 701291152]
- 8 Microsoft Office Excel 2007
- 9 Джусупова К.А., Бакасова З.Б., Молдоярлова А.А. Диэфиры моноаминодикарбоновых кислот и их свойства // IV Всесоюз. конф. «Аминокислоты для сельского хозяйства, пищ. пром-ти, медицины и науч. иссл.»: М., 1988. – С.91.
- 10 Джусупова К.А., Бакасова З.Б. Синтез алифатических эфиров L – глутаминовой кислоты и их физико – химические свойства // XII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: М.; 1981. – С.167.
- 11 Пат. 3857962 США, кл. 426 – 3 (A23q 3/00 A 23g 3/30) Flavor preservation in sugar resses chewing gum Composition and Candy products / Westall Edward B., Scanlan James (США). Заявл. 31.10.73; Оpub. 31.12.74.

REFERENCES

- 1 CS Chem3D Ultra Molecular Modeling and Analysis. 2001 Cambridge Soft. www.cambridgesoft.com.
- 2 Dragon Evaluation Version 5.5. -2007. (Software for Molecular Descriptor Calculations)
- 3 Electronic handbook: amino acids and proteins (in Russ). http://molbiol.edu.ru/appendix/02_01.html
- 4 Sweet, R.M. and Eisenberg, D. 1983. Correlation of sequence hydrophobicities measures similarity in three-dimensional protein structure. J. Mol. Biol. 171:479-488.
- 5 Mannhold R., Rekker R.F. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/ water systems // Perspective in Drug Discovery and Design. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2000. №18. P.1-18.
- 6 Ernazarov K.K. Prognosis for physics-chemical properties of L-amino acids on the basis of its chemical structure by experimental-statistical methods // Proceedings of the Academy of Sciences of Kyrgyz Republic// 2011, volume 3, -p. 8-12 (in Russ).

- 7 Mathcad, version 14.0.0.163 [build 701291152]
8 Microsoft Office Excel 2007
9 Zhusupova K.A., Bakasova Z.B., Moldoyarova A.A. Diesters of monoaminomonocarboxylic acids and its properties// IV Soviet Union conference «Aminoacids for agriculture, food industry, medicine and scientific researches», Moscow, 1988. – p. 91. (in Russ.)
10 Zhusupova K.A., Bakasova Z.B. Synthesis of L - glutamic acid aliphatic esters and its physical-chemical properties // XII Mendeleev congress on general and applied chemistry. Moscow, 1981. – p.167, (in Russ).
11 Patent 3857962 USA, 426 – 3 (A23q 3/00 A 23g 3/30) Flavor preservation in sugar res chewing gum Composition and Candy products / Westall Edward B., Scanlan James (USA). Application date 31.10.73; Published on 31.12.74.

A.З. Джуманазарова, К.К. Эрнзаров

(Қырғыз Республикасының Ұлттық ғылым академиясы Фитотехнологиялар инновациялық орталығы, Бішкек, Қырғызстан)

АЛИФАТТЫҚ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ЛИПОФИЛЬДІГІН АНЫҚТАП ЕСЕПТЕП
ШЫҒАРУДА МОНОАМИНОМОНОКАРБОН ҚЫШҚЫЛЫ ЭФИРИ МЫСАЛЫН
ҚОЛДАНУ

Резюме

Бұл мақалада кейбір алифаттық аминқышқылдарының липофильділік мөлшері Dragon 5.5, Chem3D Ultra 6.0 және инкремент әдісімен есептелген. Есептеудің дәлдігі липофильді аминқышқылдарының тәжірибедегі мөлшерімен салыстыру арқылы есептелді. Бұл әдістерді одан әрі қарай дамыта отырып, моноаминомонокарбон аминқышқылдары эфирінің липофильдігін есептеу жолдары табылды.

Тірек сөздер: липофильділік, аддитивтілік, атом топтарының липофильдігі, инкремент әдісі.

A.Z. Dzhumanazarova, K.K. Ernazarov

(Innovation Phytotechnology Centre, National Academy of Sciences of Kyrgyz Republic,
Bishkek, Kyrgyzstan)

CALCULATING METHODS OF ALIPHATIC COMPOUND'S LIPOPHILICITY IN THE EXAMPLE OF THE ESTERS OF MONOAMINOMONOKARBOXYLIC ACIDS

Summary

In this article, the values of the lipophilicity of some aliphatic amino acids are calculated on the program Chem3D Ultra 6.0 and by using increments method. The accuracy of calculations has determined by comparing the experimental values of lipophilicity of amino acids. The calculated values of lipophilicity of esters monoaminomonokarboxylic amino acids have found by further developing these methods.

Keywords: lipophilicity, additivity, lipophilicity of atomic groups, increments method.

Поступила 26.08.2013 г.