

გ. ლეკიშვილი

ლ. ასათიანი

მოლეკულური დესკრიპტორები
ელემენტორგანულ ნაერთთა ქიმიაში



თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა
თბილისი 1998

24
541.61
ლ 413

ნაშრომში განხილულია ელემენტორგანულ და ჰეტეროატომების შემცველ ორგანულ ნაერთთა "აღნაგობა-თვისება" და "აღნაგობა-აქტიუობა" რიცხვითი თანაფარდობების გრაფ-თეორიული მოდელირების პრობლემები. მოცემულია, როგორც დღეისათვის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული დესკრიპტორების აღწერა, ისე ავტორთა მიერ მიღებული შედეგები და შემუშავებული ორიგინალური მეთოდები. გამიზნულია ქიმიის ფაკულტეტის სტუდენტებისა და ასპირანტებისათვის. იგი საინტერესო იქნება მოლეკულური მოდელირებისა და დიზაინის თანამედროვე პრობლემებით დაინტერესებული მკითხველებისათვის.

რედაქტორი	პროფ. ჯ. კერესელიძე
რეცენზენტები:	დოც. მ. ჯელია,
	დოც. დ. ზურაბიშვილი

© თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 1998
© გ. ლეკიშვილი, ლ. ასათიანი, 1998

№ 1701000000
608(06) - 98

შესავალი -----	5
1. გრაფთა თეორიის ელემენტები -----	7
1.1. მოკლე ისტორიული ცნობები -----	7
1.2. გრაფთა თეორიის ძირითადი ცნებები და განმარტებები -----	8
2. ტოპოლოგიური ინდექსები -----	14
2.1. ზოგადი პრინციპები -----	14
2.2. ტოპოლოგიური ინდექსები: განსაზღვრება -----	15
3. მოლგულური დესკრიპტორები ელემენტარული და ჰეტეროატომების შემცველი ორგანული ნაერთებისთვის -----	18
3.1. ზოგადი ასპექტები -----	18
3.2. კაიერ-ჰოლის ინდექსები -----	19
3.3. შულცების MTI ინდექსები -----	21
3.4. ესტრადას მიდგომა -----	22
3.5. უგის, ებ- და რნბ-მატრიცები და მათი დეტერმინანტები -----	24
3.6. კვანტურ-მექანიკური დესკრიპტორები -----	25
3.7. ჰეტეროატომების შემცველი სტრუქტურების წარმოდგენის მეთოდების კრიტიკული ანალიზი -----	27
4. მგავსებათა რაოდენობითი ანალიზის მეთოდები -----	28
4.1. ზოგადი ასპექტები -----	28
4.2. მსგავსება მოლგულურებსა და გრაფებში ბერცისა და ჰერნდონის მიხედვით -----	29
5. ზოგიერთი ახალი სტრუქტურული დესკრიპტორის დიზაინი -----	30
5.1. ტოპოლოგიური ინდექსების დიზაინი ელემენტარული და ჰეტეროატომების შემცველი ორგანული ნაერთებისათვის -----	30
5.2. მსგავსებათა ანალიზი -----	38

6. "აღნაგობა-თვისება-აქტივობა" თანაფარდობათა	
გამოვლენა ნაერთთა ზოგიერთი კლასისათვის-----	42
6.1. "აღნაგობა-თვისება" კორელაციის გამოვლენა თიოლთა	
ჰომოლოგიურ რიგში -----	42
6.2. ზოგიერთი სახის ჰორმონის მათემატიკური დახასიათება -----	44
6.3. გუანიდინოთიაზოლების წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობის მოდელირება	46
ლიტერატურა -----	56

ნივთიერებათა თვისებების, რეაქციაუნარიანობის და ბიოლოგიური აქტიურობის მათივე მოლეკულების აღნაგობაზე დამოკიდებულების კანონზომიერებათა დადგენა თანამედროვე ქიმიის უმნიშვნელოვანეს პრობლემას წარმოადგენს. დღეისათვის “აღნაგობა-თვისება-აქტივობა” კორელაციების გამოვლენის ძირითად საშუალებად მათი მათემატიკური მოდელირებაა. ქიმიურ გრაფთა თეორიის თანახმად რომელიც ფართოდ გამოიყენება ქიმიურ და ბიოლოგიურ პროცესთა მოდელირებისათვის, მოლეკულის მათემატიკურ მოდელს წარმოადგენს გრაფი - დისკრეტულ-აღგებრული ობიექტი, ხოლო ამ უკანასკნელის ინვარიანტები (ტოპოლოგიური ინდექსები) რაოდენობით “აღნაგობა-თვისება” და “აღნაგობა -აქტივობა” (QSPR და QSAR) სტატისტიკურ კორელაციებში. განიხილება ქიმიურ სტრუქტურათა მათემატიკურ დესკრიპტორებად.

ქიმიური სტრუქტურის მათემატიკური წარმოდგენა ასევე მნიშვნელოვანია მონაცემთა ელექტრონული ბაზების შესაქმნელად. თანამედროვე მათემატიკური ქიმიის კარდინალურ პრობლემას წარმოადგენს მოლეკულის 3D აღნაგობის ადეკვატური მათემატიკური ობიექტის შექმნა და “სტრუქტურა-თვისება-აქტივობა” კორელაციების განსხვავებულ, უფრო მაღალ დონეზე გაშუქება. ასევე ძალზე მნიშვნელოვანია გრაფთა განზოგადება ელემენტორგანული ნაერთებისათვის.

ნაშრომში მოცემული არსებული ტოპოლოგიური ინდექსების და მსგავსების რაოდენობითი ანალიზის (QMSA) მეთოდის განზოგადება

3D სტრუქტურებისა და ელემენტორგანული ნაერთებისათვის, SAR, QSPR, QMSA დამოკიდებულებათა გამოვლენა რიგი მნიშვნელოვანი ნაერთებისათვის სადღეისოდ მეტად აქტუალურია და თეორიული ქიმიის შემდგომ განვითარებას ემსახურება.

1. გრაფთა თეორიის ელემენტები

1.1. მოკლე ისტორიული ცნობები

გრაფთა თეორიის გამოყენებას ქიმიაში დიდი ხნის ისტორია აქვს. ჯერ კიდევ XIX საუკუნის სამოცდაათიან წლებში ფლავიცი (ყაზანი), კელი (კემბრიჯი), სეიფი (ფლორენცია) და ჰერმანი (ბერლინი) ცდილობდნენ, გადაეჭრათ ორგანულ ნაერთთა იზომერების ჩამოთვლის პრობლემა მათემატიკური მეთოდებით. 1875 წელს გერმანულ ჟურნალში *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* გამოქვეყნდა სტატია „მათემატიკაში ხეებად ცნობილი ანალიტიკური ფუნქციებისა და ქიმიურ ნაერთთა თეორიაში მათი გამოყენების შესახებ“, რომლის ავტორიც გახლდათ კელი [1,2]. იმავე წელს გამოქვეყნდა სეიფის სტატია [3] „ქიმიურ ნაერთთა სტატისტიკის შესახებ“. ორივე ნაშრომი რედაქციაში რეგისტრირებულ იყო 1874 წლის 24 ნოემბერს. 1876 წელს იმავე ჟურნალში დაიბეჭდა რუსი მეცნიერის ფლავიციის სტატია, რომელიც ეძღვნებოდა სპირტების იზომერების ჩამოთვლას. აღსანიშნავია, რომ ეს ნაშრომი წარმოადგენდა მის მიერ 1871 წელს რუსეთის ქიმიური საზოგადოების ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიის თეზისს [4,5].

პირველი, ვინც განიხილა კვლევათა ეს სფერო, როგორც ქიმიის ახალი, დამოუკიდებელი დარგი, იყო ხორვატი მეცნიერი ლოზანიჩი (1897 წელი) [6,7].

XX საუკუნეში მათემატიკური ქიმიის განვითარება დაკავშირებულია პოიას [8], ვინერის [9], პლატის [10], ბალაბანის

[11], რანდიჩის [12], ბონჩევის [13], ტრინაისტიჩის [13], ხოსოიას [14], ზეფიროვის [15] და სხვათა კლასიკურ ნაშრომებთან. მათი მცდელობით, სადღეისოდ, მათემატიკური ქიმია წარმოადგენს თეორიული ქიმიის ერთ-ერთ ყველაზე დინამიკურად განვითარებად დარგს.

1.2. ბრაჟთა თეორიის ძირითადი ცნებები და განმარტებები

გრაფი წარმოადგენს დისკრეტულ-ალგებრულ ობიექტს $G=\{V,E\}$, რომელიც შედგება წვეროთა სიმრავლისაგან (V) და ამ სიმრავლის მოწესრიგებული, ან მოუწესრიგებელი წყვილების, წიბოების, სიმრავლისაგან (E). გრაფს მოწესრიგებული წიბოებით მიმართული გრაფი ეწოდება. V სიმრავლე, როგორც წესი, წარმოადგენს არაცარიელს, დისკრეტულს, სასრულს, თვლადს. ქიმიურ კონტექსტში წვეროები შეესაბამება ატომებს, წიბოები კი ბმებს. გრაფის ელემენტები შეიძლება, ერთმანეთისგან განსხვავდებოდნენ ე.წ. "წონებით". ასეთ გრაფებს აწონილი, ან ნიშანდებული ეწოდებათ.

გრაფთა მნიშვნელოვანი მახასიათებელია მათი თანაზიარობის $A=\{a_{kl}\}$ მატრიცები. ამ უკანასკნელთა ელემენტები განისაზღვრება, როგორც

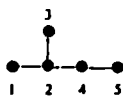
$$a_{kl} = \begin{cases} 1, \text{თუ } k \text{ და } l \text{ წვეროები თანაზიარია;} \\ 0, \text{ სხვა შემთხვევაში.} \end{cases} \quad (1.2.1)$$

ნახ.1 გამოსახული (a) გრაფის თანაზიარობის მატრიცას ასეთი ფორმა აქვს:

0	1	0	0	0
	0	1	1	0
		0	0	0
			0	1
				0

სიმეტრიულობის გამო მოცემულია მატრიცის დიაგონალსზედა ელემენტები. ზოგადად, მატრიცის სახე დამოკიდებულია წვეროთა დანომრვის წესზე. ამდენად, სტრუქტურათა მათემატიკურ დესკრიპტორებად გამოიყენება გრაფთა ინვარიანტები - სიდიდეები, რომლებსაც იდენტური რიცხვითი მნიშვნელობები გააჩნიათ მოცემული გრაფის იზომორფული ყოველი გრაფისათვის. ორ გრაფს G_1 და G_2 ეწოდებათ იზომორფული, თუ მათ V_1 და V_2 წვეროთა სიმრავლეებს შორის თანაზიარობის დაცვით არსებობს ურთიერთცალსახა დამოკიდებულება [16-18].

თუ თანაზიარობის მატრიცის დიაგონალურ წევრებს შევცვლით x -ებით, მივიღებთ ე.წ. მახასიათებელ მრავალწევრს,



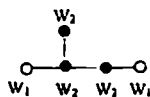
a.



b.



c.



d.

ნახაზი 1. გრაფები (c გრაფი წარმოადგენს მულტიგრაფს - გრაფს ჯერადი წიბოთი).

ზომელიც მოდიფიცირებული მატრიცის მრავალწევრს წარმოადგენს. უფრო ზუსტად, ეს უკანასკნელი განიხილება, როგორც $XL-A$ მატრიცის დეტერმინანტი

$$P(x)=\det[xI-A], \quad (1.2.2)$$

სადაც I ერთეულოვანი მატრიცაა [1]. ამ მრავალწევრის ფესვებს გრაფის სპექტრი (საკუთარი მნიშვნელობები) ეწოდება, ხოლო ორ განსხვავებულ გრაფს ერთნაირი სპექტრით იზოსპექტრული (კოსპექტრული). ხშირ შემთხვევაში მრავალწევრის კოეფიციენტების გამოთვლა არ წარმოადგენს იოლ ამოცანას, განსაკუთრებით, როცა გრაფი მრავალ წვეროს შეიცავს. ამრიგად, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება. საქსის თეორემას, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელია ზემოხსენებული პრობლემის გადაჭრა. მის თანახმად [19]:

$$a_i = \sum_{S \in S_i} (-1)^{|S|} \cdot 2^{c(S)} \quad (1.2.3)$$

სადაც აჯამვა მიმდინარეობს S -ის ყველა ელემენტზე. S_i წარმოადგენს i -წვეროვანი საქსის ყველა გრაფის სიმრავლეს. $n(S)$ არის S -ის კომპონენტების რაოდენობა, ხოლო $c(S)$ კი - ციკლების რაოდენობაა S ქვეგრაფში. მაგალითად [20]:

$$a_0=1, \quad \text{განსაზღვრებით;}$$



$$S_1=0,$$

$$a_1=0;$$

$$S_2=$$

$$a_2=(-1)^1 \cdot 2^0 \times 4 = -4;$$

$$(\text{loop})(\text{loop})(\text{loop})(\text{loop}),$$

$$n=1, c=0,$$

$$S_3 = \left(\begin{array}{ccc} & \circ & \\ \circ & & \\ & \circ & \end{array} \right),$$

$$a_3 = (-1)^1 \cdot 2^1 = -2;$$

$$n=1, c=1,$$

$$S_4 = \left(\begin{array}{ccc} & & \circ \\ \circ & & \\ & \circ & \end{array} \right),$$

$$a_4 = (-1)^2 \cdot 2^0 = 1.$$

$$n=2, c=0,$$

$$\text{და } P(x) = x^4 - 4x^2 - 2x + 1.$$

აღსანიშნავია, რომ გრაფთა თეორიაში ეს მრავალწევრი განისაზღვრება, როგორც $\det(xI - A)$ და არა როგორც $\det[A - xI]$, კვანტურ ქიმიასა და ფიზიკაში, რაც იწვევს x -ის კენტი ხარისხების კოეფიციენტების ნიშანთა შეცვლას [1].

გრაფის მეორე მნიშვნელოვანი მახასიათებელია დისტანციათა მატრიცა $D = \{d_{kl}\}$, სადაც

$$d_{kl} = \begin{cases} n, k \text{ და } l \text{ წვეროებს შორის უმოკლეს დისტანციაში წიბოთა რაოდენობა;} \\ 0, k=l. \end{cases}$$

ნათულისხმევია, რომ გრაფის ნებისმიერი წვეროსთვის არსებობს მისი თანაზიარი სულ მცირე ერთი წვერო მანძი (ასეთ გრაფს ბმული ეწოდება). d_{kl} სიდიდე განისაზღვრება, როგორც k და l წვეროებს შორის ტოპოლოგიური მანძილი (ინგ. topological path length). მაგ., ნახ.1 ა გრაფისათვის მას ასეთი სახე აქვს:

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 2 & 3 \\ & 0 & 1 & 1 & 2 \\ & & 0 & 2 & 3 \\ & & & 0 & 1 \\ & & & & 0 \end{pmatrix}$$

ცხადია, რომ დისტანციის მატრიცისთვისაც შესაძლებელია მახასიათებელი პოლინომის საკუთარ მნიშვნელობათა სპექტრის და საკუთარი ვექტორების აგება [21].

უკანასკნელ წლებში შემოთავაზებულია კიდევ რამდენიმე მატრიცა: ვინერის, შეზღუდულ შემთხვევით სვლათა (restricted random walks) და თვითდაბრუნებად სვლათა (self-returning walks).

ვინერის მატრიცის ელემენტები განისაზღვრება. შემდგენიარად: (i,j) ელემენტი ჩამოთვლის ყველა დისტანციას ხეში, რომელშიც ადგილი აქვს (i,j) დისტანციას i და j წვეროებს შორის, ანუ ყველა დისტანციას, რომელშიც (i,j) დისტანცია ქვეგრანტია [22].

RRW - მატრიცის ელემენტები განისაზღვრება, როგორც $P_{ki} =$ ალბათობა იმისა, რომ შემთხვევითი სვლა, რომელიც იწყება k -დან, მიაღწევს i -ს, სანამ დაუბრუნდება k წვეროს.

მაგ., ნახ.1 გამოსახული a გრაფისთვის $P_{14}=1/3$, ვინაიდან $d_{14}=2$, ჩვენ განვიხილავთ მხოლოდ 2-ის სიგრძის სვლებს: 1-2-4, 1-2-3, 1-2-1.

ამდენად, გვაქვს მხოლოდ 3 შესაძლებლობა და მარტოოდენ ერთი წარმატებული მათგანი.

პატარა გრაფებისთვის შესაძლებელია ამ მატრიცის ხელით აგება, საერთოდ კი არსებობს ზუსტი მეთოდი მისი ელემენტების გამოსათვლელად [23].

SRW არის სვლა, რომელიც იწყება და მთავრდება იდენტურ წვეროზე [24].

დისტანციები, RRW და SRW სვლები წარმოადგენენ მოლეკულაში ელექტრონის ყველა შესაძლო მარშრუტის ტოპოლოგიურ მოდელებს [25].

რამდენადაც თანაზიარობის მატრიცა წარმოადგენს ჰიუკელის მატრიცას, ზოლო ამ უკანასკნელის აგება შეიძლება ფეინმანის ტრაექტორიებზე ინტეგრირების მეშვეობით [26], გრაფთა თეორიის გამოყენებას ქიმიურ ნაერთთა და რეაქციისუნარიანობის მოდელირების მიზნით მტკიცე ფიზიკური საფუძველი გააჩნია.

პოიას ფუნდამენტური თეორემა [8] შეეხება იზომერთა ჩამოთვლის პრობლემებს. ამავე საკითხს ეძღვნება ცივინის [27], რობინსონის [28] და სხვათა ნაშრომები [2,29-33], რომელთაც დეტალურად არ განვიხილავთ, ვინაიდან წინამდებარე ნაშრომში არ დასმულა ნაერთთა იზომერების ჩამოთვლის პრობლემები (იხ.ნაშრომი [34]).

2. ტოპოლოგიური ინდექსები

2.1. ზოგადი პრინციპები

სტრუქტურა-თვისება-აქტიურობა კორელაციები თანამედროვე ქიმიურ გრაფთა თეორიის ერთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემათაგანია. განსხვავებით კვანტური ქიმიისაგან, მისი გადაჭრა დაკავშირებულია არა იმდენად გამოთვლების ტექნიკურ სირთულესთან, რამდენადაც ისეთი სტრუქტურული დესკრიპტორების არსებობასთან, რომლებიც რიცხვობრივად წარმოადგენენ ქიმიური ნაერთის აღნაგობას და ამდენად, შესაბამისი

მოლეკულური გრაფის მათემატიკურ თვისებას უკავშირებენ ნაერთთა ფიზიკურ-ქიმიური თვისებურებების სპექტრს [35,36].

QSPR და QSAR (QSPR.-Quantitative Structure Property Relationship - რიცხვითი სტრუქტურა - თვისება თანაფარდობა, QSAR - Quantitative Structure-Activity Relationship - რიცხვითი სტრუქტურა - აქტიურობა თანაფარდობა) კორელაციებთან დაკავშირებული საკითხების გადაჭრა კვანტურ-ქიმიური მეთოდებით ჯერ კიდევ შეუძლებელია. ამდენად, კომპლექსური, რთული მოვლენების ფორმალურ-ლოგიკური მოდელირება წარმოადგენს ამგვარი საკითხების გაშუქების ერთადერთ წყაროს, რითაც გამოწვეულია ახალი მოლეკულური დესკრიპტორების ძიებაში მყარი დაინტერესება. მიუხედავად იმისა, რომ რეგრესიული ანალიზი არ იძლევა მიზეზ-შედეგობრივ კავშირს თვისებასა და აღნაგობას შორის, ტოპოლოგიური დესკრიპტორების გამოყენებამ შეიძლება აჩვენოს, თუ რომელი სტრუქტურული კომპონენტები მეტად განაპირობებენ ამა თუ იმ თვისებას [23].

სტრუქტურა-თვისება-აქტიურობა კვლევების ამოცანას წარმოადგენს სტრუქტურასა და მის თვისებას შორის რიცხვითი კავშირის აღწერა. ქიმიურად მნიშვნელოვანი თვისებების ძირითადი ნაწილი რიცხვებით (შესაბამის ერთეულებში) გამოისახება. ამდენად, საჭიროა ქიმიური სტრუქტურის ისეთი აღდექათური მახასიათებლების ძიება, რომლებიც მოგვცემენ მყარ კორელაციებს ან სტრუქტურათა აზრიანი რიცხობრივი შეფასების (ევალუაციის) საშუალებას [36].

2.2. ტოპოლოგიური ინდექსები: განსაზღვრება

როგორც წინა პარაგრაფში აღვნიშნეთ, ჩვეულებრივ, ქიმიისში გამოიყენება აწონილი მოლეკულური (ქიმიური) გრაფები და მათი თანაზიარობის მატრიცები, რომელთა სახე, ზოგადად რომ ვთქვათ, დამოკიდებულია გრაფის წვეროების დანომვრის ხერხზე. მიუხედავად ამისა, თითოეულ გრაფს შეიძლება შევუფარდოთ მისი ინვარიანტი. ქიმიურ გრაფთა ინვარიანტებს ტოპოლოგიური ინდექსები ეწოდება. ტერმინი შემოთავაზებულ იქნა ზოსიას მიერ. დღეისათვის შემოთავაზებულია 120 დესკრიპტორზე მეტი [14, 24-56].

როგორც წესი, $x_1, x_2, \dots, x_k$ სტრუქტურულ პარამეტრებსა და y თვისებას რიცხობრივ მახასიათებელს შორის ეძებენ

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^k u_i x_i \quad (2.2.1)$$

სახის დამოკიდებულებას, სადაც a_i უცნობი კონსტანტებია და განისაზღვრებიან უმცირეს კვადრატთა მეთოდით. მოდელის აგების ხარისხი ფასდება კორელაციის კოეფიციენტით r , $0 \leq r \leq 1$, სტანდარტული გადახრით S , $S \geq 0$ და F_r ფიშერის წილით $F_r \geq 0$. მოდელი მით უკეთესია, რაც მეტია r და F_r და ნაკლებია S [37].

ზოგადად, შეიძლება, გამოიყენებოდეს არაწრფივი დამოკიდებულებებიც, რომელთაგან განსაკუთრებით იმედის-მომცემია ე.წ. ნერვული ქსელების მეთოდი [38].

განსხვავებული მიდგომა მდგომარეობს სტრუქტურებს შორის მსგავსება/არმსგავსებათა და შემდეგ, მათი ხარისხის მიხედვით, თვისებათა შეფასებაში (QMSA - Quantitative Molecular Similarity Analysis) [39].

არსებობს ტოპოლოგიურ ინდექსთა აგების უამრავი გზა, მაგრამ ტოპოლოგიური ინდექსების სწორი არჩევა გართულებულია იმ ძირითადი მიზეზით, რომ ტოპოლოგიური ინდექსები აიგება დახვეწილი მათემატიკური ოპერაციების მეშვეობით და მათი ინტერპრეტაცია ქიმიური ან ფიზიკური თეორიების ჩარჩოებში ძალზე ძნელია [40].

ტოპოლოგიური ინდექსებით კვლევების მეთოდოლოგიური სისტემატიზაციისათვის საჭირო იყო პასუხი გაცემოდა კითხვას გრაფთა პირველადი ინვარიანტების როგორი სასრული სიმრავლე უნდა ყოფილიყო აღებული, რომელთა წრფივი კომბინაციით შესაძლებელი იქნებოდა ნებისმიერი ტოპოლოგიური ინდექსის წარმოდგენა?

1992 წელს ნაჩვენები იქნა, რომ დისტანციური ქვეგრძელების, როგორც ბაზისის და მათი შეხვედრების რიცხვის, როგორც კოდების გამოყენების გზით შესაძლებელია ნებისმიერი სტრუქტურის (მაგრამ არა მისი ინვარიანტების) ცალსახა წარმოდგენა [41].

საბოლოოდ ეს საკითხი გადაიჭრა მნუხინის თეორემით [42]:

დაუშვათ, $\Gamma^{(n)}$ არის ყველა არააწონილი, ბმული თუ არაბმული n წვეროიანი G , გრაფის სიმრავლე. მაშინ, ნებისმიერი გრაფის, $G \in \Gamma^{(n)}$, ნებისმიერი ინვარიანტი $f(G)$ ცალსახად წარმოგვიდგება, როგორც

$$f(G) = \sum_j C_j g_j(G), \quad (2.2.2)$$

სადაც C_j დამოკიდებულია $f(G)$ -ზე და არ არის დამოკიდებული G -ზე, $g_j(G)$ არის $G_j \in \Gamma^{(n)}$ ქვეგრაფის G გრაფში შეხვედრათა რიცხვი, ანუ, G გრაფის ისეთი ქვეგრაფების რაოდენობა, რომლებიც G_j -ის იზომორფულია. (აღსანიშნავია, რომ ეს ნაშრომი გამოქვეყნდა რუსულად, ამდენად, იგი პრაქტიკულად უცნობი რჩებოდა საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებისათვის 1995 წლამდე).

მიღებული შედეგები განზოგადდა ელემენტორგანული ნაერთებისათვის [40].

დაეუშვათ, გვაქვს აწონილი H_j გრაფების სიმრავლე $H \in \Pi_{\Sigma}^{\nu}$, მაშინ ნებისმიერი $H \in \Pi_{\Sigma}^{\nu}$ გრაფის ნებისმიერი $f(H)$ ინვარიანტისთვის სამართლიანია შემდეგი გამოსახულება:

$$f(H) = \sum_j C_j g_j(H), \quad (2.2.3)$$

თუ QSAR კვლევებში აქტივობა ფასდება 0;1 სიდიდეებით; შესაბამისად, არააქტიური და აქტიური ნაერთებისთვის, ანუ $f(H) \in (0;1)$, მაშინ, ასევე $C_j \in (0,1)$, რაც განსაზღვრავს ამა თუ იმ ფრაგმენტის შედარებით აქტიურობას.

ნათელია, რომ საჭიროების შემთხვევაში შეიძლება არასრული ბაზისის გამოყენებაც [40].

განსაკუთრებით უნდა აღინიშნოს ე.წ. 3D ინდექსების გამოყენების ეფექტურობა [57-76].

3. მოლეკულური დესკრიპტორები ელემენტორბანული და პეტეროატომების შემცველი ორბანული ნაერთებისთვის

3.1. ზოგადი ასპექტები

მარტივი გრაფები წარმოდგენენ მოლეკულების კონსტიტუციებს, მაგრამ ვერ ასახავენ ინფორმაციას აღნაგობის სივრცით თავისებურებებსა და პეტეროატომების შესახებ [54,55,77]. ამ უკანასკნელთა გათვალისწინების მიზნით ნებისმიერ მატრიცას განიხილავენ, როგორც ე.წ. აწონილ გრაფს $H=\{V,E,W^{(V)},\varphi_1,W^{(E)},\varphi_2\}$ სადაც V და E კვლავინდებურად წვეროთა და წიბოთა სიმრავლეებია, W_i წარმოდგენს წონათა სიმრავლეებს, ხოლო φ_i კი - V და E სიმრავლეების სურექტიულ ასახვებს შესაბამისად $W^{(V)}$ და $W^{(E)}$ სიმრავლეებზე:

$$\varphi_1:V\rightarrow W^{(V)}, \quad \varphi_2:E\rightarrow W^{(E)} \quad (3.1.1)$$

ეს ნიშნავს, რომ V -ს (ან E -ს) თითოეული ელემენტი ცალსახად ხასიათდება წონათა შესაბამისი სიმრავლის ერთი ელემენტით. მოდელის წარმატება მნიშვნელოვანწილად განისაზღვრება ამ სიმრავლეთა მართებული აგებით.

ელემენტორბანული და პეტეროატომების შემცველი ორბანული ნაერთების მოლეკულური დესკრიპტორების აგების ზოგადი თეორიის . საკვანძო პუნქტს წარმოადგენს მნუხინ-ბასკინის თეორემა [40].

ქვემოთ განხილული ყველა ინდექსი წარმოადგენს მსუხინ-ბასკინის თეორემის კერძო შემთხვევებს [77-96].

3.2. კაიერ-ჰოლის ინდექსები

კაიერ-ჰოლის ვალენტური თანაზიარობის ინდექსი წარმოადგენს რანდიჩის ტიპის ინვარიანტს და გამოითვლება, როგორც [78]:

$$\chi^v = \sum_{\delta_i, \delta_j} (\delta_i, \delta_j)^{-1/2} \quad (3.2.1)$$

სადაც

$$\delta_i = Z_i^v - h_i \quad (3.2.2)$$

აქ Z_i^v არის სავალენტო ელექტრონების, ხოლო h_i კი i -ურ ატომთან დაკავშირებული წყალბად-ატომების რაოდენობა.

χ^v ინდექსი ფართოდ გამოიყენება ორგანული ნაერთების მოდელირებისთვის, ამასთან, მათგან უფრო ნაკლებად გამოიყენება Z^v -ს ერთი და იმავე პერიოდის ელემენტის ატომებისთვის იდენტური რიცხვითი მნიშვნელობა აქვს. იგივე ავტორებმა განსაზღვრეს ე.წ. მოლეკულის ტოპოლოგიური მდგომარეობის T მატრიცა. მისი ელემენტები გამოითვლება, როგორც [79]:

$$t_{ij} = \frac{\left(\prod_{k=1}^{n_{ij}} \delta_k \right)^{1/n_{ij}}}{n_{ij}}, \quad \delta_k = \frac{Z_k^v - h_k}{Z_k - Z_k^v - 1} \quad (3.2.3)$$

აქ n_{ij} (i, j) დისტანციაში წვეროების რაოდენობაა, ხოლო Z_k კი k -ური ელემენტის რიგობრივი ნომერი. ამგვარად აგებული მატრიცა წარმოადგენს სხვადასხვა ინვარიანტის წყაროს. კაიერ-ჰოლის

ინდექსის ანალოგიურად განისაზღვრება ე.წ. ატომურ-მოლეკულური თანაზიარობის χ^A ინდექსი,

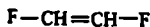
$$\chi^A = \sum_{i,j \in \text{atoms}} (\delta_i \delta_j)^{-1/2}, \quad (3.2.4)$$

სადაც δ_i გამოითვლება, როგორც მასთან ბმული ატომების ფარდობითი ატომური მასების ($A_r/12$) ჯამი [80].

შესწავლილია [80] პირაზოლკარბოქსილის მეავის პიდრაზიდების ანალოგების ანთებასაწინააღმდეგო აქტივობა χ , χ' და χ^A ინდექსების გამოყენებით. როგორც კვლევის შედეგების განხილვა ცხადყოფს, პეტეროატომების გათვალისწინება SAR კორელაციათა საგრძნობი გაუმჯობესების საშუალებას იძლევა.

3.3. შულცების MTI ინდექსი

განსხვავებით კაიერ-პოლის ინდექსისგან, შულცების MTI (Molecular Topological Index) ინდექსი ეფუძნება დისტანციის მატრიცას [68]. მისი აგების მეთოდის საილუსტრაციოდ გამოვთვალოთ 1,2-დიფტორეთენის MTI (ან, როგორც ზოგჯერ აღნიშნავენ, S) ინდექსი [81,82]:



3 1 2 4 (IUPAC-ის ნომენკლატურა)

4 1 1 4 (წვეროთა წონები) $V=Z_1-Z_2+1$

4 3 3 4 (ვალენტობები) $V_i = \begin{cases} i - \text{ური ატომთან ზედიზედ ატომების რაოდენობა} \\ \text{დამატებული გაუზიარებელი ელექტრონების} \\ \text{წვეულების რაოდენობა} \end{cases}$

მულტიგრაფის D მატრიცა:

$$\begin{pmatrix} 0 & 2 & 1 & 3 \\ 2 & 0 & 3 & 1 \\ 1 & 3 & 0 & 4 \\ 3 & 1 & 4 & 0 \end{pmatrix}$$

ნახაზი 2.1,2-დიფტორეთენის MTI ინდექსის გამოთვლა

ჰეტეროატომების გათვალისწინების მიზნით D მატრიცა (ნახ.2) მარცხნიდან მრავლდება V და v მატრიცებზე:

$$V \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad v \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$v \cdot D \begin{pmatrix} 0 & 6 & 3 & 3 \\ 6 & 0 & 3 & 1 \\ 12 & 4 & 16 & 0 \\ 0 & 16 & 4 & 0 \end{pmatrix}, \quad D^{(m)} = V(vD) \begin{pmatrix} 0 & 6 & 3 & 3 \\ 16 & 4 & 0 & 4 \\ 12 & 4 & 16 & 0 \\ 16 & 16 & 4 & 0 \end{pmatrix},$$

ხოლო

$$S = \sum_i (v_i D_i^{(m)}), \quad (3.3.1)$$

სადაც v_i i-ური წვეროს ვალენტობაა, ხოლო $D_i^{(m)} = \sum_j D_{ij}^{(m)}$ ე.წ. დისტაჯამია.

1,2დიფტორეთენისთვის $S=1132$.

$D^{(m)}$ მატრიცა სხვა ინვარიანტების წყაროსაც წარმოადგენს. აღსანიშნავია, რომ ამგვარი მატრიცის აგების სირთულე საკმაოდ ზღუდავს მათი გამოყენების ინტენსივობას.

3.4. ესტრადას მიდგომა

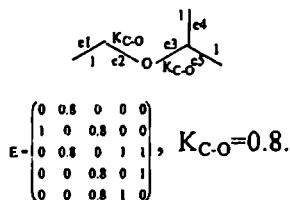
ესტრადას ინდექსიც ასევე ჩანდიჩის ტიპის ინვარიანტს წარმოადგენს. იგი განისაზღვრება წიბოთა თანაზიარობის მატრიცაზე (ნახ.3.)

$$g_{ij} = \begin{cases} k_i, & \text{თუ } \exists v_r \in V/v_r \sim e_i, e_j \text{ და } e_j \text{ აქვს წონა } k_i; \\ 0, & \text{სხვა შემთხვევაში} \end{cases}$$

წონებად გამოყენებულია ჰიუკელის რეზონანსული ინტეგრალი, რაც მეთოდს მაღალ გარჩევადუნარიანობას ანიჭებს.

$$\epsilon = \sum_{\text{წიბოთა თანაზიარ წყვილებზე}} (\delta_i \delta_j)^{-1/2}, \quad (3.4.1)$$

$$\text{სადაც } \delta_i = \sum_j g_{ij} \quad (3.4.2)$$



$$\delta_1=0.8, \delta_2=1+0.8=1.8, \delta_3=1+1+0.8=2.8, \delta_4=\delta_5=1+0.8=1.8.$$

$$\epsilon = (0.8 \cdot 1.8)^{-1/2} + (1.8 \cdot 2.8)^{-1/2} + 2(2.8 \cdot 1.8)^{-1/2} + (1.8 \cdot 1.8)^{-1/2} = 2.7252.$$

ნახაზი 3. ϵ - ინდექსის რიცხვითი მნიშვნელობების გამოთვლა ეთილიზოპროპილის ეთერისათვის.

ϵ - ინდექსის მეშვეობით გამოვლენილია კორელაცია $MV \sim (MV \text{ მოლეკულური მოცულობა})$ [84]:

$$MV = 31.887(\pm 1.108) + 32.889(\pm 0.372)\epsilon$$

$$r=0.9930, s=2.635, F=7792. \quad (3.4.3)$$

ნაშრომში [84] მითითებულია, რომ ემპირიული განტოლებების მიხედვით შესაძლებელია K_{ex} პარამეტრების ოპტიმიზაცია.

3.5. უბის, ეპ- და რნ-მატრიცები და მათი დეტერმინანტები

რნ- და ეპ-მატრიცები წარმოადგენენ თანაზიარობის მატრიცის მოდიფიკაციებს. რნ-მატრიცის ელემენტები განისაზღვრება, როგორც

$$a_{ij} = Z_{ij} \cdot u_{ij} = \begin{cases} \Delta_{ij}, & \text{თუ } i \text{ და } j \text{ ატომებს შორის არსებობს ბმა,} \\ \Delta_{ij} \cdot \text{ამ ბმის წერტილობა;} \\ 0, & \text{სხვა შემთხვევაში} \end{cases}$$

ხოლო ეპ-მატრიცის კი $(\chi_i \text{ } i\text{-ური ატომის ელექტროუარყოფითობა}):$

$$b_{ij} = \chi_i \cdot \chi_j = \begin{cases} \mu_{ij}, & \mu_{ij} \text{ წარმოადგენს } i \text{ და } j \text{ ატომებს შორის ბმის პოლარიზაციას;} \\ 0, & \text{სხვა შემთხვევაში} \end{cases}$$

მათი მეშვეობით გამოვლენილია ბრწყინვალე კორელაციები [85-89]:

ა) მონოპალოგენიდების სტანდარტული ენტროპიებისთვის:

$$S_{298}^0 = 9.291g(\Delta_{f,298}) + 40.17 \quad r=0.993;$$

ბ) დიპალოგენიდებისთვის

$$S_{298}^0 = 9.451g(\Delta_{f,298}) + 35.54 \quad r=0.996;$$

გ) ტრიპალოგენიდებისთვის

$$S_{298}^0 = 9.691g(\Delta_{f,298}) + 27.96 \quad r=0.999;$$

დ) ტეტრაპალოგენიდებისთვის

$$S_{298}^0 = 9.831g(\Delta_{f,298}) + 17.84 \quad r=0.999;$$

ამრიგად, პროფ. მ. რანდიჩამდე [77] რამდენიმე წლით ადრე ავტორებმა შემოგვთავაზეს ნებისმიერი მატრიცის, როგორც აწონილი

გრაფის რეპრეზენტაციის, გამოყენების იდეა და შეიმუშავეს რიგი ტოპოლოგიური ინდექსებისა, რომლებიც ამჟღავნებენ ბრწყინვალე კორელაციათა გამოვლენის უნარს.

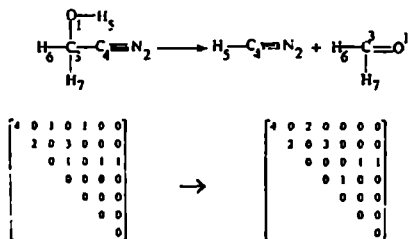
უგის მატრიცა განისაზღვრება, როგორც (ნახ.4):

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{ი და } j \text{ ატომებს შორის ბმის წერადობას;} \\ 0, & \text{თუ } i \text{ და } j \text{ ატომები არააბმულია.} \end{cases}$$

დიაგონალური ელემენტები გამოითვლება შემდეგნაირად:

a_{ii} = თავისუფალი ელექტრონების რაოდენობა.

ამ მატრიცის მეშვეობით შესაძლებელია არა მხოლოდ ნაერთთა სტრუქტურის, არამედ მათი გარდაქმნების კოდირება [95].



ნახაზი 4. ნივთიერებათა მოლეკულების და მათი გარდაქმნის კოდირება უგის ხე-მატრიცით (აღებულია ნაშრომიდან [95])

3.6. კვანტურ-მექანიკური დესკრიპტორები

დღეისათვის, ტოპოლოგიურ ინდექსებთან და გეომეტრიულ დესკრიპტორებთან ერთად სულ უფრო ხშირად გამოიყენება კვანტურ-მექანიკური (ელექტრონული) მახასიათებლები, რომლებიც როგორც წესი, გამოითვლება მოლეკულური ორბიტალების

თეორიის გამოყენებით. მაგ., მ.დ.ვესსელი და პ.ს.ჭერსი იყენებენ შემდეგ დესკრიპტორებს: ნაწილობრივი დადებითი და ნაწილობრივი უარყოფითი ზედაპირის ფართობს, ფარდობით დადებით მუხტს [90]. მათგან განსხვავებით, ა.კატრიცკი (თანამშრომლებთან ერთად) იყენებს ზეფიროვის მეთოდით გამოთვლილ მუხტებს [91]. ანალოგიურად, გრუნენბერგი და პერგესი [92] მიიჩნევენ, რომ ეფექტურია Solv (სფერული პერტურბაციები), SA (ზედაპირის ფართობი), Hd (წყალბად-ატომებზე მილიკენის მუხტების ჯამი) Ha (პეტეროატომებზე მილიკენის მუხტების ჯამი), Vib (პარმონიული რხევების ჯამი, კონფორმაციული ფლექსიბილურობა), D (მუდმივი დიპოლური მომენტი) P (პოლარიზებადობა, დიპოლი/ინდუცირებული დიპოლი ურთიერთქმედებები).

გრუნენბერგის და პერგესის ნაშრომში შესწავლილ იქნა 85 სტეროიდული პორმონის წარმოებულის დაცილების კოეფიციენტების, R_m [$R_m = \log(-1 + 1/R_f)$], დამოკიდებულება ნაერთთა სტრუქტურაზე. ნერვული ქსელების, როგორც ასახვის საშუალების, გამოყენებით. გამოვლენილ იქნა ბრწყინვალე კორელაცია ($s=0.29$) [92].

ამგვარი მეთოდები ძალზე ეფექტურია, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ამ პარამეტრების გამოთვლა დაკავშირებულია კომპიუტერული დროის მნიშვნელოვან დანახარჯებთან და ძალზე შრომატევადია.

3.7. ჰეპატომატოზის შემცველი სტრუქტურების წარმოდგენის მეთოდების კრიტიკული ანალიზი

განხილულ მეთოდებს, ღირსებების გარდა, გარკვეული ნაკლოვანებებიც გააჩნიათ. მაგალითად, კაიერ-პოლის χ' ინდექსი არ ხასიათდება იზომერების მაღალი გარჩევაუნარიანობით, ხოლო T მატრიცაზე დაფუძნებული ინვარიანტების გამოთვლა დაკავშირებულია გარკვეულ სირთულეებთან, რაც განსაკუთრებით საგრძნობია ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მოდელირებისას. ასევე საკმაოდ შრომატევადია S ინდექსის გამოთვლის პროცესიც.

წარმოდგენილ მეთოდებს [78-100] შორის უპირატესობა ენიჭება ესტრადას სქემას. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ჰეტეროატომების შემცველი ორგანული ნაერთების მოდელირებისას ხშირ შემთხვევაში საკმარისია უფრო მარტივი წონათა სისტემის გამოყენება. შესაბამის ნაშრომში [84] ავტორს არ აღუნიშნავს მისი მეთოდის განსაკუთრებული ეფექტურობა ელემენტორგანული ნაერთების დესკრიპტორების აგებისას.

რნბ- და ეპ-მატრიცები განსაკუთრებით მაღალი გარჩევაუნარიანობით ხასიათდებიან. ოლონდ, უნდა აღინიშნოს დიდი მოლეკულების გამოთვლებთან დაკავშირებული სირთულეები. ამასთან, განსხვავებით ზემოთ ჩამოთვლილი მეთოდებისგან, არააწონილი გრაფების დეტერმინანტები არ წარმოადგენენ ჰეტერონაერთების დესკრიპტორების კერძო შემთხვევებს.

4. მსგავსებათა რაოდენობითი ანალიზის მეთოდები

4.1. ზოგადი ასაქმტები

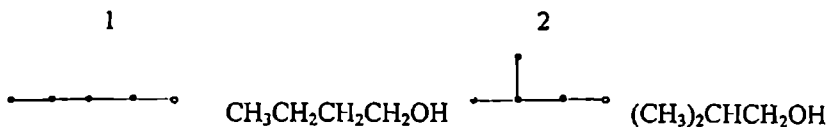
უქანასკნელ წლებში მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი მოლეკულური მსგავსების მეთოდების წამალთა დიზაინში (drug design), ქიმიურ ნაერთთა ანალოგების შერჩევასა და თვისებათა შეფასებისათვის მსგავსებათა შეფასებაზე დამყარებული მეთოდების გამოყენებისადმი; წამალთა დიზაინში მსგავსება/არმსგავსებათა განსაზღვრაზე დაფუძნებული მეთოდების მეშვეობით შესაძლებელია მონაცემთა დიდი ბაზებიდან „კანდიდატი“ ნაერთების რაციონალური შერჩევა. რისკის პროგნოზირებისას (risk assessment), ამგვარი მეთოდების გამოყენება საშუალებას იძლევა, განისაზღვროს საინტერესო ნაერთების სტრუქტურა ანალოგების ამორჩევის გზით, როცა მონაცემთა ბაზები ხელმიუწვდომელია. ნაერთთა თვისებები განისაზღვრება მსგავსებათა თვალსაზრისით „უახლოესი მეზობლების“ თვისებების მიხედვით [39]. მსგავსებათა შეფასება, როგორც წესი, ხორციელდება არაემპირიულად, ტოპოლოგიური ინდექსების და მოლეკულათა ქვესტრუქტურების გამოყენებით. ქვემოთ განვიხილავთ მსგავსებათა შეფასების კლასიკურ, ბერც-ჰერნდონის მეთოდს [93].

4.2. მსგავსება მოლეკულებსა და ბრაზებში ბერცისა და

ჰერნდონის მიხედვით.

მოცემული მიდგომა გულისხმობს მოლეკულური გრაფების ყველა შესაძლო ქვეგრაფად დაშლას და იმის დაფიქსირებას, თუ

რამდენჯერ შედის მოცემული ქვეგრადი მოცემულ გრადში. იმის მისაღწევად, რომ 100%-იანი მსგავსება მხოლოდ ორ, ზუსტად ერთნაირ, გრადს შორის დაფიქსირდეს, ქვეგრადთა სიმრავლეში ზავად გრადიც იგულისხმება. მაგალითის სახით განვიხილოთ ორი სპირტის (ნახ. 5) ამგვარი ანალიზი.



ნახაზი 5. იზომერული სპირტები

ნახ.5გამოსახულ სპირტებს შემდეგი სახის ქვეგრადები გააჩნიათ (ნახ. 6)

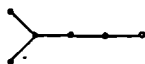
	1	2
	4	4
o	1	1
—	3	3
—	1	1
└	2	3
└	1	1
↘	1	0
↘	1	2



0 1



1 0



0 1

$$\Delta = \frac{1}{11} (4 \cdot 1/4 \cdot 1/1 + 3/2 \cdot 1/1 + 2/3 \cdot 1/2 + 1/2 \cdot 1/1 + 1/2 \cdot 1/1 + 1/1 \cdot 1/1) = 0.684$$

ნახაზი 6. სტრუქტურულ მსგავსებათა შეფასება ბერგ-ჰერნდონის მეთოდით.

შრომატევალი სამუშაოს შემდეგ ერთმანეთს ედრება სვეტები, ერთი და იმავე ქვეგრადუსის რაოდენობრივი კოეფიციენტები იყოფა ერთმანეთზე (უმცირესი უდიდესზე) და აიღება მათი საშუალო არითმეტიკული (ნახ.6).

აღსანიშნავია, რომ ამგვარი მიდგომა არ არის დაზღვეული ნაკლოვანებებისაგან. განვიხილოთ ზოგიერთი მათგანი:

1. როგორც მათემატიკური მეთოდი, იგი ეფექტურია, მაგრამ ამ მეთოდით შეიძლება მხოლოდ „თანაზიარობითი“ მსგავსების შეფასება. მაგალითად, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-I}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-F}$ შორის ისეთივე მსგავსებაა, როგორც $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-I}$ -სა და $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ -ს შორის.

2. არ არის გათვალისწინებული ქიმიური სტრუქტურის ელექტრონული ასპექტები (არასავალენტო ელექტრონები, ვაკანტური ორბიტალები და სხვ.), რომელიც ართულებს „აღნაგობა-თვისება“ კორელაციის გამოვლენას.

არსებობს მსგავსებათა შეფასების სხვა მეთოდებიც [36, 39, 97-100].

5. ზოგიერთი ახალი სტრუქტურული დესკრიპტორის დღივანი

5.1. ტოპოლოგიური ინდექსების დღივანი ელემენტორებანულ და ჰეტიროატომების შემცველი ორბანული ნაერთებისათვის

ქიმიური (მოლეკულური) გრაფის წვერობზე და წიბოებზე წონების მართებული შერჩევა მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს მოდელების ვარგისიანობას. ელემენტორბანული ნაერთებისათვის მოლეკულური დესკრიპტორების დღივანისას ჩვენ ეყენებით ჰიუკელის კულონურ h_k და რეზონანსულ K_{xy} პარამეტრებს [107,108]. ჩვენს მიერ კონსტრუირებულ იქნა ტოპოლოგიური ინდექსების რამდენიმე მოდიფიკაცია.

a. ქვემოთ განხილული მეთოდი ეფუძნება დისტანციების $\bar{D}$ გამოყენებას. დისტანციები, ანუ წვერითა დისტანციის მატრიცის პირობებში განსაზღვრული ხარისხები გამოითვლება, როგორც [35]:

$$D_k = \sum_i d_{ki} \quad (5.1.1)$$

წონებად ეყენებით ჰიუკელის კულონურ პარამეტრებს:

$$\omega_k = h_k + 1 \quad (5.1.2)$$

ჩვენ მიერ მოდიფიცირებულ მოლეკულურ დისკრიპტორს ასეთი სახე აქვს:

$$W(h) = \frac{1}{2} \bar{D} \cdot \bar{\Omega}, \quad (5.1.3)$$

სადაც $\bar{\Omega}$ ვექტორის კოორდინატებს წარმოადგენს ω , წონებით.

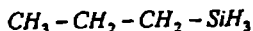
$$\bar{\Omega} = \{\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n\}, \quad (5.1.4)$$

ვინაიდან $h_i = 0$ (sp^3)C ნახშირბადის ატომისათვის, (5.1.3) გამოსახულება შეიძლება გარდაიქმნას შემდეგნაირად:

$$W(h) = W + \sum_{i \text{ ატომებისათვის}} D_i h_i \quad (5.1.5)$$

სადაც W კლასიკური მიდგომის [14] მიხედვით გამოთვლილ ვინერის რიცხვსა არააწონილი გრაფისათვის. (5.1.5) გამოსახულებით მოცემული დისკრიპტორის $W(h)$ უპირატესობას წარმოადგენს გამოთვლათა მნიშვნელოვანი სიიოლე განსაკუთრებით დიდი ზომის მოლეკულების მოდელირებისას. აღსანიშნავია ისიც, რომ შესაძლებელია, ერთი და იგივე არააწონილი გრაფი (და შესაბამისად W ვინერის რიცხვი) შეესაბამებოდეს რამოდენიმე მოლეკულას, ეს კიდევ უფრო ამარტივებს გამოთვლებს.

ნახ.7 მოცემულია $W(h)$ ინდექსის გამოთვლის მეთოდის არსი ნ-პროპილსილანისათვის



0	0	0	0.7	h_i, i -	ური ატომის კულონური პარამეტრი
6	4	4	6	D_i, i -	ური ატომის დისტანციური ჯგამი
1	1	1	1.7	ω_i, i -	წვერის წონა

არააწონილი გრაფის დისტანციის მატრიცა

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$W = 10$$

$$W(h) = 0.5(6 \cdot 1 + 4 \cdot 1 + 4 \cdot 1 + 6 \cdot 1.7) = 12.1 \quad (5.1.3) \text{ ფორმულის მიხედვით}$$

$$W(h) = W + 0.5(6 \cdot 1.7) = 10 + 2.1 = 12.1 \quad (5.1.5) \text{ ფორმულის მიხედვით}$$

ნახაზი 7. ნ-პროპილსილიანისათვის $W(h)$ ინდექსის გამოთვლა.

როგორც ნახ.7 ჩანს, თავდაპირველად ავაგეთ მოლეკულის არააწონილი გრაფი და მისი შესაბამისი დისტანციის მატრიცა. შემდეგ გამოვთვალოთ დისტანციები და ვინერის ინდექსი არააწონილი გრაფისათვის. მომდევნო საფეხურზე ავაგეთ წონების ვექტორი, საბოლოოდ კი, როგორც (5.1.3), ისე (5.1.5) ფორმულის მიხედვით გამოვთვალოთ $W(h)$ დესკრიპტორის რიცხვითი მნიშვნელობა.

ბ. ჰიუკელის კულონური პარამეტრების მეშვეობით ჩვენ მიერ მოდიფიცირდა რანდიჩის ინდექსი, როგორც

$$\chi^* = \sum_{i,j=1}^n [\Delta_i^* \Delta_j^*]^{1/2}, \quad (5.1.6)$$

სადაც

$$\Delta_i^* = h_i + \sum_j a_{ij}. \quad (5.1.7)$$

a_{ij} რიცხვები წარმოადგენენ არამოდიფიცირებული თანა-

ზიარობის მატრიცის ელემენტებს [12]. ნათელია, რომ

არააწონილი გრაფისათვის $\chi^* = \chi$, ვინაიდან $h_c = 0$ (5.1.6) სახის

რანდიჩის ტიპის ინვარიანტი უფრო მაღალი გარჩევის-
უნარიანობით ხასიათდება, ვიდრე კაიერ-ჰოლის χ' ინდექსი
[78,79].

ც. წიბოზე წონებად ჰიუკელის რეზონანსული პარამეტრიზ
გამოყენება ასევე მაღალი გარჩევუნარიანობის დესკრიპტორების
დიზაინის საშუალებას იძლევა. მოცემულ შემთხვევაში, წონების
ვექტორი აეაგეთ მოდიფიცირებული თანაზიარობის მატრიცის
 A^k მეშვეობით:

$$\Delta_i^k - \sum_j a_{ij} \quad (5.1.8)$$

სადაც

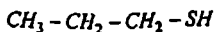
$$a_{ij} = \begin{cases} K_{ij}, & \text{თუ } k \text{ და } l \text{ ატომებს შორის არსებობს ბმა,} \\ K & \text{ამ ბმის რეზონანსული პარამეტრა,} \\ 0, & \text{სხვა შემთხვევებში.} \end{cases} \quad (5.1.9)$$

ნ. ვექტორი ((5.1.4) განტოლება) აიგოს, როგორც $w_i = \Delta_i^k$.
შესაბამისად, ჩვენ განესაზღვრეთ ახალი ინდექსი, როგორც

$$W(k) = (D\Delta^k)^{1/2}, \quad (5.1.10)$$

სადაც Δ^k პარამეტრით აგებული წონათა ვექტორია. $W(k)$
ინდექსით შესაძლებელია კარგი აღნაგობა - თვისებათ
კორელაციების გამოთვლა.

განვიხილოთ $W(k)$ ინდექსის აგება პროპანთიოლის მაგა-
ლითზე (ნახ.8).



1 1 0.6 წიბოთა წონები

D მატრიცა

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$W=10$$

A* მატრიცა

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ & 0 & 1 & 0 \\ & & 0 & 0.6 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$D_i \begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ 6 & 4 & 4 & 6 \end{matrix}$$

$$\Delta_i \begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ 1 & 2 & 1.6 & 0.6 \end{matrix}$$

$$W(K) = (\bar{D}\bar{\Delta}^t)^{1/2} = (6 \cdot 1 + 4 \cdot 2 + 4 \cdot 1.6 + 6 \cdot 0.6)^{1/2} = 4.8990$$

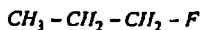
ნახაზი 8. პროპანთიოლის $W(K)$ ინდექსის გამოსათვლა

A^* მატრიცის საფუძველზე შესაძლებელია რანდიჩის ტიპის კიდევ ერთი ინვარიანტის აგება

$$\chi^A = \sum_{i=1}^n [\Delta_i^t \Delta_i]^{-1/2} \quad (5.1.11)$$

ამგვარად აგებული ინდექსის (ის ასევე აღენიშნეთ ა სიმბოლოთი) მეშვეობით ჩვენ გამოვაყვლინეთ SAR კორელაციები სასქესო ჰორმონებისთვის [118].

K_{xy} რეზონანსული პარამეტრის გამოყენებით ჩვენ ავაგეთ ვინერის ინდექსის კიდევ ერთი მოდიფიკაცია. ამჯერად ტოპოლოგიურ დისტანციას ვიხილავთ, არა, როგორც k და l წვეროთა შორის უმოკლეს დისტანციაში წიბოთა რაოდენობას, არამედ, როგორც წიბოთათვის მინიჭებული წონების, ამ შემთხვევაში, K_{xy} პარამეტრების, ჯამს. W_k ინდექსი გამოითვლება, როგორც ამგვარი დისტანციების ნახევარჯამი. W_k ინდექსის აგების მეთოდიკის არსი მოცემულია ნახ.9-ზე.



არააწონილი გრაფი

აწონილი გრაფი

1 1 0.7 (წიბოთა k წონები)

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$W=10$$

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 2.7 \\ & 0 & 1 & 1.7 \\ & & 0 & 0.7 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$W_k = 9.1$$

ნახაზი 9. პროპილფტორიდის W_k ინდექსის გამოთვლა

როგორც ჩანს, ჩვენ მიერ შემუშავებული მეთოდით შესაძლებელია როგორც შემადგენლობის, ისე აღნაგობის სიერციითი თავისებურებების მოდელირება.

დისტანციის მატრიცები

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & \sqrt{3} \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & \sqrt{5} \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & \sqrt{3} \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & \sqrt{5} \\ & 0 & 1 & 2 \\ & & 0 & 1 \\ & & & 0 \end{pmatrix}$$

$${}^3W_1 = 7 + \sqrt{3} = 8.7321 \quad {}^3W_2 = 7 + \sqrt{5} = 9.2361 \quad {}^3W_3 = 7 + \sqrt{3} = 8.7321 \quad {}^3W_4 = 7 + \sqrt{5} = 9.2361$$

$\bar{D}$ ვექტორები

$$\bar{D}_1 = \{3 + \sqrt{3}, 4, 4, 3 + \sqrt{3}\}; \quad \bar{D}_3 = \{3 + \sqrt{3}, 4, 4, 3 + \sqrt{3}\};$$

$$D_2 = \{3 + \sqrt{5}, 4, 4, 3 + \sqrt{5}\}; \quad D_4 = \{3 + \sqrt{5}, 4, 4, 3 + \sqrt{5}\},$$

წონები

$$\bar{D}_1 = \{1, 1, 1, 1\} \quad \bar{D}_2 = \{1, 1, 1, 1\} \quad \bar{D}_3 = \{4, 1, 1, 4\} \quad \bar{D}_4 = \{4, 1, 1, 4\}$$

$${}^3W_1(h) = 8.7321 \quad {}^3W_2(h) = 9.2361 \quad {}^3W_3(h) = 229282 \quad {}^3W_4(h) = 24.9443$$

ნახაზი 10. ცის/ტრანსბუტენების და 1,4-დიფთორ-ცის/ტრანს ეთერის

${}^3W(h)$ ინდექსების გამოთვლა.

ამგვარად, ტოპოლოგიური სტერეოინდექსები წარმატებით შეიძლება იქნას გამოყენებული QSPR, QSAR და SAR კვლევებში.

5.2. მსბავსებათა ანალიზი

რაოდენობრივად შეფასებულ მსგავსებათა ანალიზს (QMSA). მზარდი მნიშვნელობა უნდა მიენიჭოს. შემოთავაზებული ელემენტორგანულ ნაერთთა სტრუქტურული მსგავსების რიცხობრივი შეფასების მარტივი და მოსახერხებელი მეთოდი, რომელიც ეფუძნება მახასიათებელი პოლინომის კოეფიციენტების გამოყენებას. ისინი გამოითვლება, როგორც [110, 111]

$$P(x) = \det(xI - A^{(h,k)}), \quad (5.2.1)$$

სადაც I ერთეულოვანი, ხოლო $A^{(h,k)}$ ჩვენ მიერ მოდიფიცირებული თანაზიარობის მატრიცაა. დისლოკაციის მიმართების გაუთვალისწინებლობა არ იწვევს მოდელის პრაქტიკული ვარგისიანობის რაიმე მნიშვნელოვან გაუარესებას.

სტრუქტურული მსგავსების რიცხობრივი შეფასება შეიძლება კარბოს [100], ან ბერც-ჰერდონის [93] ალგორითმებით. მაგალითად, განვიხილოთ ბუტანთიოლსა და ბუტანოლს შორის სტრუქტურული მსგავსების გამოთვლა (ნახ.11).



$A^{(A)}$ მატრიცა

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ & 0 & 1 & 0 & 0 \\ & & 0 & 1 & 0 \\ & & & 0 & 0.6 \\ & & & & 1.3 \end{pmatrix}$$

$A^{(A)}$ მატრიცა

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ & 0 & 1 & 0 & 0 \\ & & 0 & 1 & 0 \\ & & & 0 & 0.8 \\ & & & & 2.0 \end{pmatrix}$$

$$P_1(x) = x^5 + 1.3x^4 - 3.6x^3 - 3.9x^2 + 2.2x + 1.3$$

$$P_2(x) = x^5 + 2x^4 - 3.8x^3 - 6x^2 + 2.6x + 2$$

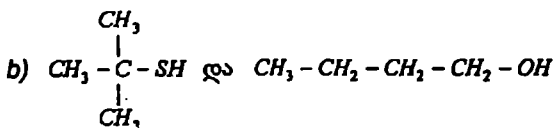
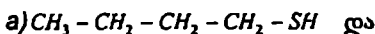
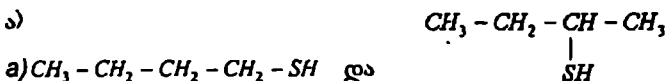
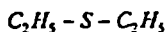
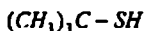
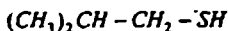
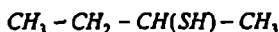
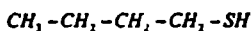
$$SF = \frac{(1/1) + (1.3/2) + (3.6/3.8) + (3.9/6) + (2.2/2.6) + (1.3/2)}{6} = 0.791$$

ნახაზი 11. ბუტანთიოლსა და ბუტანოლს შორის სტრუქტურული მსგავსება.

პირველ ეტაპზე ჩვენ ავაგეთ აწონილი მოლეკულური გრაფები და მათი მოდიფიცირებული თანაზიარობის მატრიცები. შემდეგ გამოვთვალეთ ამ ნაერთთა მახასიათებელი მრავალწევრების კოეფიციენტები. საბოლოო საფეხურზე ჩვენ

ბერც-ჰერნდონის ალგორითმით გამოეთვალეთ SI სტრუქტურული მსგავსება.

ცხრ 1. მოცემულია ნახ.12 ნაჩვენები თიოლების, თიოეთერის და სპირტის სტრუქტურულ მსგავსებათა რიცხოვრივი სიდიდეები (ბერც-ჰერნდონის ალგორითმი) და მახასიათებელი პოლიმერების კოეფიციენტები.



ბ)

ნახაზი 12. ა) ზოგიერთი იზომერული თიოლი; დიეთილეთერი და ბუტილის სპირტი. ბ) ა) ყველაზე მსგავსი და ბ) ყველაზე განსხვავებული სტრუქტურები

ცხრილი 1. ა) სტრუქტურულ-მსგავსებათა რიცხოვრივი სიდიდეები და
 ბ) მახასიათებელი პოლინომების კოეფიციენტები

	1	2	3	4	5	6
1	1.000	0.995	0.758	0.667	0.867	0.791
2		1.000	0.792	0.667	0.766	0.752
ა) 3			1.000	0.667	0.687	0.618
4				1.000	0.570	0.541
5					1.000	0.685
6						1.000

	1	2	3	4	5	6
x^5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	.10
x^4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ბ) x^3	-3.6	-3.6	-3.6	-3.6	-2.72	-3.8
x^2	-3.9	-3.9	-3.9	-3.9	-2.6	-6.0
x^1	2.2	1.6	1.2	0	1.72	2.6
x^0	1.3	1.3	0	0	1.3	2.0

ამრიგად, ჩვენი მეთოდი ნაერთთა სტრუქტურული მსგავსების კორექტული რიცხოვრივი შეფასების საშუალებას იძლევა რაც შესაძლებელს ხდის შემოთავაზებული მეთოდის გამოყენებას QMSA კვლევებში.

6. “აღნაგობა-თვისება-აპტივობა”

თანაფარდობათა გამოვლენა ნაერთთა ზოგიერთი კლასისთვის

არაწრფივი ოპტიმიზირებადი მოლეკულური მოდელების შემუშავება არსებული ინდექსების ელემენტორგანული ნაერთებისთვის პირდაპირი განზოგადების საშუალებას იძლევა [102-120]. ახალი დესკრიპტორების კორელაციუნიარიანობის ხარისხის განსაზღვრა შესაძლებელია მათი ტესტირებით “აღნაგობა-თვისება-აპტივობა” დამოკიდებულებების მოდელირებისას. ჩვენ მიერ განზოგადებული ინდექსების გამოსაცდელად შევისწავლეთ QSPR და SAR დამოკიდებულებანი სხვადასხვა კლასის ნაერთებისათვის.

აღსანიშნავია, რომ წინამდებარე თავში განხილულ მოდელებს არა მხოლოდ თეორიული, არამედ გარკვეული პრაქტიკული მნიშვნელობაც გააჩნიათ.

6.1. “აღნაგობა-თვისება” კორელაციის გამოვლენა

თიოლთა ჰომოლოგიურ რიგში

ჩვენ შევისწავლეთ თიოლთა სტანდარტული ენტროპიის დამოკიდებულება მათი მოლეკულების აღნაგობაზე. მოლეკულების მათემატიკურ მოდელად შევარჩიეთ $H = \{V, E, \varphi_2, W^{(E)}\}$ აწონილი გრაფი, სადაც წონებად ვიყენებდით ჰიუკელის რეზონანსულ პარამეტრს. მოლეკულურ დესკრიპტორად ვიყენებდით $W(K)$ ინდექსს.

ემპირიულ “აღნაგობა-სტანდარტული ენტროპია” დამოკიდებულებას ასეთი სახე გააჩნია:

$$S_{\text{შ}}^{\circ} = 3.87 \cdot W(K) + 59.47 \quad (6.1.1)$$

კორელაციის კოეფიციენტით $r=0.9825$, მაშინ, როცა არააწონილ გრაფზე აგებული ვინერის ინდექსის მეშვეობით გამოვლენილი კორელაციის კოეფიციენტი უდრის $r=0.9407$.

ცხრ.2 მოცემულია თიოლთა ექსპერიმენტული ენტროპიებისა და $W(K)$, W ინდექსების რიცხვითი მნიშვნელობები.

ცხრილი 2. ზოგიერთი თიოლის სტანდარტული ენტროპიის [112],

$W(K)$ და W ინდექსების რიცხვითი მნიშვნელობები

თიოლი	$S_{\text{შ}}^{\circ}$	$W(K)$	W
CH_3SH	60.96	0.7746	1
$\text{CH}_3\text{C}-\text{H}_2\text{SH}$	70.77	2.8284	4
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	80.40	4.8990	10
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSH}$	77.51	4.6260	9
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	89.68	7.2938	20
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	87.65	6.8411	18
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{SH}$	86.73	6.7823	18
$(\text{CH}_3)_3\text{CSH}$	80.79	6.2929	16
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{SH}$	99.28	9.9800	35
$(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ SH	92.48	9.4868	32

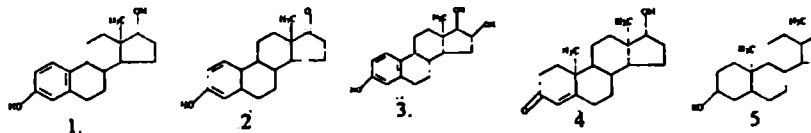
ცხრ.2 ილუსტრირებულია W(K) ინდექსით გამოვლენილი ემპირიული თანაფარდობა.

6.2. ზოგიერთი სახის კორმონის მათემატიკური დახასიათება

ნაერთთა კანცეროგენული აქტივობის მათი მოლეკულების აღნაგობაზე დამოკიდებულების მათემატიკურ მოდელირებას დიდი მნიშვნელობა გააჩნია როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით. ჩვენ გამოვავლინეთ “აღნაგობა-კანცეროგენული აქტივობა” თანაფარდობა ზოგიერთი სასქესო კორმონისათვის. ეს უკანასკნელნი სტეროიდულ კორმონებს მიეკუთვნებიან. ისინი განაპირობებენ ცოცხალი ორგანიზმების უჭრედების ზრდას, დაყოფას და ფუნქციონირებას. ცხოველებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ კორმონალური ფონის ცვლილება სიმსივნეთა სპონტანურ გაჩენას იწვევს.

სასქესო კორმონები ფართოდ გამოიყენება მედიცინაში. მათი მეშვეობით ხდება სხვადასხვა დაავადების მკურნალობა. ისინი ასევე წარმოადგენენ კონტრაცეპტების კომპონენტებსაც. მათი კანცეროგენული აქტივობის მოლეკულათა აღნაგობაზე დამოკიდებულების *ab initio* გამორკვევა მნიშვნელოვანია არასასურველი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად. ამიტომ, თეორიული მოდელის შემუშავებას, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელი იქნებოდა მიზნობრივი ნაერთის (მაგ. წამლის)

კანცეროგენული აქტივობის პროგნოზი, თუნდაც ნაერთთა ვიწრო კლასისთვის, დიდი მნიშვნელობა გააჩნია.



ამ რიგში კანცეროგენული აქტივობა მცირდება, ხოლო ანდროსტერონისთვის (5) იგი ძალზე სუსტად არის გამოხატული. ჩვენ გამოვთვალეთ

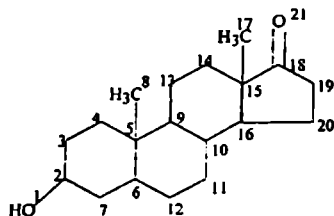
$$x^k - 1 = \sum_{j=1}^n (d_j^k d_j^k)^{-1/2} \quad (6.2.1)$$

ინდექსის მნიშვნელობა ხუთივე ნაერთისთვის. ქვემოთ მოცემულია მათი სიდიდეები:

$$x_1=8.892, x_2=9.185, x_3=9.417, x_4=9.777, x_5=10.068.$$

როგორც ვხედავთ, x -ინდექსის მეტ რიცხვით მნიშვნელობას ნაკლები კანცეროგენული აქტივობა შეესაბამება. ეს დასკვნა საშუალებას გვაძლევს, მოვახდინოთ ნაერთთა კანცეროგენული აქტივობის შედარებითი ანალიზი ჰორმონალური პრეპარატების სინთეზის დაგეგმვისას [118].

ნახ.13 მოცემულია ამ ინდექსის გამოთვლის მეთოდის არსი ანდროსტერონისთვის.



$$\begin{aligned} \delta_1 &= 0.8 \quad \delta_2 = 2.8 \quad \delta_3 = 2 \quad \delta_4 = 2 \quad \delta_5 = 4 \quad \delta_6 = 3 \\ \delta_7 &= 2 \quad \delta_8 = 1 \quad \delta_9 = 3 \quad \delta_{10} = 3 \quad \delta_{11} = 2 \quad \delta_{12} = 2 \\ \delta_{13} &= 2 \quad \delta_{14} = 2 \quad \delta_{15} = 4 \quad \delta_{16} = 3 \quad \delta_{17} = \\ \delta_{18} &= 3.0 \\ \delta_{19} &= 2 \quad \delta_{20} = 2 \quad \delta_{21} = 1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathfrak{A}_5 &= (\delta_1 \delta_2)^{-1/2} + (\delta_2 \delta_3)^{-1/2} + (\delta_3 \delta_4)^{-1/2} + (\delta_4 \delta_5)^{-1/2} + (\delta_5 \delta_6)^{-1/2} + (\delta_5 \delta_8)^{-1/2} + (\delta_5 \delta_9)^{-1/2} + \\ &+ (\delta_6 \delta_7)^{-1/2} + (\delta_7 \delta_2)^{-1/2} + (\delta_9 \delta_{10})^{-1/2} + (\delta_9 \delta_{13})^{-1/2} + (\delta_{10} \delta_{11})^{-1/2} + (\delta_{10} \delta_{16})^{-1/2} + (\delta_{11} \delta_{12})^{-1/2} + \\ &+ (\delta_{12} \delta_6)^{-1/2} + (\delta_{13} \delta_{14})^{-1/2} + (\delta_{14} \delta_{15})^{-1/2} + (\delta_{15} \delta_{16})^{-1/2} + (\delta_{15} \delta_{17})^{-1/2} + (\delta_{15} \delta_{18})^{-1/2} + (\delta_{18} \delta_{21})^{-1/2} + \end{aligned}$$

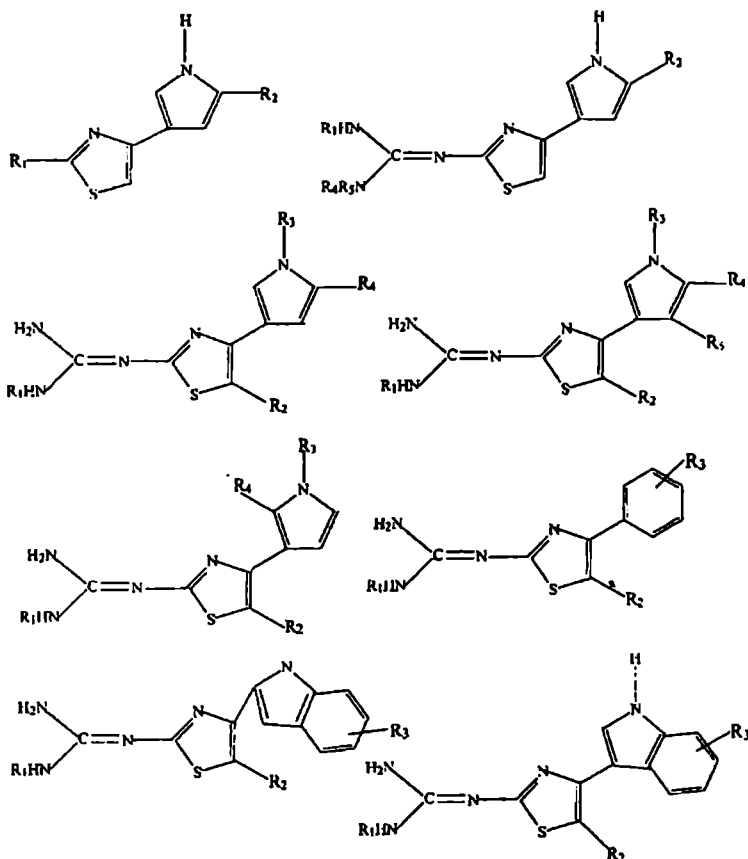
$$+ (\delta_{18} \delta_{19})^{-1/2} + (\delta_{19} \delta_{20})^{-1/2} + (\delta_{16} \delta_{20})^{-1/2} = 10.068$$

ნახაზი 13. 3-ინდექსის რიცხვითი მნიშვნელობების გამოთვლა ანდროსტერონისთვის.

6.3. ბუანიდინოთიაზოლების წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობის მოდელირება

ჩვენ შევისწავლეთ შექცევადი გასტრალური ინჰიბიტორების H^+, K^+ ATPase წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობის დამოკიდებულება 4-ჩანაცვლებულ-2-გუანიდინოთიაზოლების (ნახ.14) აღნაგობაზე, რომლებიც წარმოადგენდნენ ამ ინჰიბიტორების ბაზისს. როგორც მოლეკულური დესკრიპტორი, ჩვენ შევარჩიეთ $W(h)$ ინდექსი. გარდა ამისა, ვსარგებლობდით რა მონაცემებით ლიტერატურიდან [119], ჩვენ ვარკვევდით $G=\{V, E\}$ და $H=\{V, E, \varphi, W^{(V)}\}$ მოდელების შედარებით ეფექტურობას SAR დამოკიდებულებების გამოვლენისას, რის მეშვეობითაც ვცდილობდით მოლეკულის ფორმა/მოლეკულის

მრავალფეროვნება ფარდობის დადგენას 4-ჩანაცვლებული 2-გუანიდინო თიაზოლების წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობაში.



ნახაზი 14. 4-ჩანაცვლებული-2-გუანიდინოთიაზოლების სხვადასხვა საბაზო სუბსტიტუენტები.

აღსანიშნავია ისიც, რომ $W(h)$ ინდექსის გამოყენება

$$W(h) = W + \sum_{i=1}^h \Delta W_i \quad (6.3.1)$$

არა მხოლოდ წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობის *ab initio* პროგნოზის, არამედ თვისებების სასურველი კომპლექსის მქონე ნაერთების დიზაინის საშუალებასაც იძლევა.

ცხრილი 3. 4-ჩანაცვლებული-2-გუანიდინოთიაზოლების სხვადასხვა

წარმოებული

№	ბაზი	R1	R2	R3	R4	R5	№	ს	R1	R2	R3
1	I	$(H_2N)_2C=N$	Me				42	V	H	H	4-O-Me
2	I	Me	Me				43	V	CH_2Ph	H	2-OMe
3	I	NH_2	Me				44	V	CH_2Ph	H	3-OMe
4	I	$(H_2N)_2C=N$	CHO				45	V	H	H	3-OH
5	I	Me	CHO				46	V	H	H	4-OH
6	I	NH_2	CHO				47	V	CH_2Ph	H	2-OH
7	IIa		Me	II	$PhCH_2$	H	48	V	H	H	3,4-(OH) ₂
8	IIa		Me	II	$p-ClPhCH_2$	H	49	V	CH_2Ph	H	3,4-(OH) ₂
9	IIa		Me	H	n-hexyl	H	50	V	H	Me	3,4-(OH) ₂
10	IIb	H	H	H	CH_2NMe_2		51	V	CH_2Ph	Me	3,4-(OH) ₂
11	IIb	H	H	H	$CO(NC_2H_5)_2$		52	VI	H	H	H
12	IIb	H	H	Me	Me		53	VI	CH_2Ph	H	H
13	IIb	H	Me	H	Me		54	VI	CH_2Ph	H	5-Cl
14	IIb	H	Me	H	CHO		55	VI	H	H	5-F
15	IIb	Ph	Me	II	Me		56	V	CH_2Ph	H	3-OH
16	IIb	CH_2Ph	Me	H	Me		57	V	CH_2Ph	H	4-OMe
17	IIb	4-MePhCH ₂	Me	H	Me		58	V	C_2H_5	II	3-OMe
18	IIb	CH_2CH_2Ph	Me	II	CHO		59	VII	CH_2Ph	H	H

19	III	H	H	H	H	60	VII	H	H	5-OMe
20	III	CH ₃ Ph	H	H	H	61	VII	CH ₃ Ph	H	5-OMe
21	III	CH ₃ Ph	H	H	Me	62	VII	H	H	5-OCH ₃ Ph
22	III	H	H	H	H	63	VII	CH ₃ Ph	H	5-OC(CH ₃) ₃ Ph
23	III	H	H	H	Me	64	VII	H	H	2-Me
24	IV	H	H	H	Me	65	VII	CH ₃ Ph	H	2-Me
25	IV	CH ₃ Ph	H	H	Me	66	VII	H	Me	2-Me, 5-Cl
26	IV	H	Me	H	Me	67	VII	CH ₃ Ph	Me	2-Me, 5-Cl
27	IV	CH ₃ Ph	Me	H	Me	68	VII	CH ₃ Ph	H	4-Me
28	V	H	H	H		69	VII	H	H	5-Me
29	V	H	H	2-Cl		70	VII	CH ₃ Ph	H	5-Me
30	V	H	H	3-Cl		71	VII	CH ₃ Ph	H	6-Me
31	V	H	H	4-F		72	VII	H	H	7-Me
32	V	CH ₃ Ph	H	2-Cl		73	VII	CH ₃ Ph	H	7-Me
33	V	H	H	2-Me		74	VII	H	H	5-Cl
34	V	H	H	3-Me		75	VII	CH ₃ Ph	H	5-Cl
35	V	H	H	3-Cl, NMe ₂		76	VII	H	Me	5-Cl
36	V	CH ₃ Ph	H	2-Me		77	VII	CH ₃ Ph	Me	5-Cl
37	V	H	H	4-NH ₂		78	VII	H	H	5-Br
38	V	H	H	4-NMe ₂		79	VII	CH ₃ Ph	H	5-Br
39	V	CH ₃ Ph	H	4-NH ₂		80	VII	H	H	5-F
40	V	H	H	2-OMe		81	VII	CH ₃ Ph	H	5-F
41	V	H	H	3-OMe		82	VII	H	H	5-CO ₂ Me
83	VII	CH ₃ Ph	H	5-CO ₂ Me		84	VII	H	H	H

Me-მეთილი, Et-ეთილი, Ac-აცეტილი, Ph-ფენილი ან ჩანაცვლებული ფენილი

ცხრილი 4. 4-ჩანაცვლებული-2-გუანიდინოთიამზოლების

გქპერიპენტული და თვორიულად პროგნოზირებული ანტიწულულოვანი
აქტივობები

ნაერთის ნომერი	W _a	W(b)	ექს.	W _a	W(b)	ნაერთის ნომერი	W	W(h)	ექს.	W	W(h)
1	392	639.65	+	+	-	45	467	730.05	+	+	+
2	196	252.25	-c	-	-	46	476	743.2	-	+	+
3	196	285.25	-c	-	-	47	1405	1876.9	-	-	-
4	477	761.95	+	+	+	48	553	920.1	-	0	-
5	252	344.55	-c	-	-	49	1599	2230.6	-	-	-
6	252	383.55	-c	-	-	50	625	1013.15	-	-	-
7	1261	1569.65	-	-	-	51	1735	2399.65	-	-	-
8	1442	1944.25	-	-	-	52	640	919.4	-	-	-
9	1168	1510.75	-	-	-	53	1778	2224.2	-	-	-
10	681	1030.6	-	-	-	54	1964	2649.25	-	-	-
11	1170	1704.85	+	-	-	55	734	1029.45	-	-	-
12	465	740.3	+	+	+	56	1421	1986.2	-c	-	-
13	451	672.7	-	+	+	57	1261	1620.7	-c	-	-
14	543	850.5	+	+	+	58	1282	1702.4	-c	-	-
15	1180	1544.8	-	-	-	59	1887	2326.5	-c	-	-
16	1384	1759.7	-	-	-	60	811	1238.35	-	-	-
17	1577	1984.7	-	-	-	61	2112	2798.85	-	-	-
18	1611	2159.52	-	-	-	62	1766	2420	-	-	-
19	322	502.75	+	-	-	63	3399	4328.55	-	-	-
20	1106	1443.5	-	-	-	64	701	990.85	-	-	-
21	1261	1569.65	-	-	-	65	1905	2352.35	-	-	-
22	882	1310.3	-	-	-	66	879	1324.2	-	-	-
23	865	1427	-	-	-	67	2230	2914.65	-	-	-
24	383	577	-	0	-	68	1879	2348.5	-	-	-
25	1245	1601.25	-	-	-	69	707	1005.15	-	-	-

26	4410	656.8	-	+	+	70	1916	2371.2	-	-	-
27	1367	1739.8	-	-	-	71	1935	2391.8	-	-	-
28	393	541.65	+	+	-	72	728	1023.9	-	-	-
29	458	708.4	+	+	+	73	1951	2395.4	-	-	-
30	467	730.05	+	+	+	74	707	1103.15	-	-	-
31	476	805.7	-	+	+	75	1916	2567.65	-	-	-
32	1405	1876.9	-	-	-	76	790	1118.95	-	-	-
33	458	634.4	+	+	+	77	3063	3650.25	-	-	-
34	467	646.05	+	+	+	78	707	1078.65	-	-	-
35	773	1098.15	+	-	-	79	1916	2520.15	-	-	-
36	1405	1733.9	-	-	-	80	707	1152.15	-	-	-
37	476	747.2	+	+	+	81	1916	2662.85	-	-	-
38	676	932.85	-	-	-	82	1044	1687.7	-	-	-
39	1437	1850.45	-	-	-	83	2536	3388.15	-	-	-
40	539	797.8	+	+	+	84	622	892.6	-	-	-
41	557	854.1	+	0	+	მაღლებულია ნაშრომიდან [119] ხ)არ არის ვარგისი პროგნოზისთვის [119] ე)in vitro აქტივობა					
42	575	866.4	+	0	+						
43	1571	2009.3	-	-	-						
44	1603	2054.6	-	-	-						

როგორც მითითებული იყო ნაშრომში [119], W-ინდექსი შემდეგნაირად არის განაწილებული წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობების მიხედვით:

W≤290 შეინიშნება არააქტიური რეგიონი, 291≤W≤90 აღინიშნება ქვედა გარდამავალი უბანი, როცა მეთოდის ფარგლებში შეუძლებელია პროგნოზი. 391≤W≤540 ინტერვალის წარმოადგენს აქტიურ უბანს, 541≤W≤590 წარმოადგენს ზედა გარდამავალ უბანს, ხოლო W≥591 შეინიშნება ზედა არააქტიური რეგიონი. პროგნოზის

ჯამური სიზუსტე წარმოადგენს 86.9%, ხოლო თუ გარდამავალ უბნებს მეთოდის ნაკლად არ განვიხილავთ, (ე.ი. ამ უბნებში მყოფ ნაერთებს საერთოდ არ გავითვალისწინებთ) 93.6% (იხ. ცხრ.5).

მოდულიცირებული $W(h)$ ინდექსის პირობებში ასეთი სურათი შეინიშნება: $W(h) \leq 500$ აღინიშნება ქვედა არააქტიური უბანი, $501 \leq W(h) \leq 629$ ინტერვალი შეესაბამება ქვედა გარდამავალ რეგიონს, $630 \leq W(h) \leq 870$ ინტერვალი წარმოადგენს აქტივობის უბანს, ხოლო $W(h) \geq 871$ შეესაბამება ზედა არააქტიურ რეგიონს. აღსანიშნავია, რომ მოდულიცირებული ინდექსის მეშვეობით ზედა გარდამავალი უბანი აღარ შეინიშნება. პროგნოზის ჯამური სიზუსტე წარმოადგენს 90.5%, ხოლო თუ გარდამავალ უბანს მეთოდის ნაკლად არ განვიხილავთ, 93.8% (ცხრ.20).

ცხრილი 5. W და $W(h)$ ინდექსების განაწილება აქტივობების მისჯღვით

W	რეგიონის ტიპი	ნაერთთა რ-ბა ამ რეგიონში	სწორი პროგნოზის რ-ბა	პროგნოზის სიზუსტე, %	პროგნოზის ჯამური სიზუსტე, %
≤ 290	არააქტ.	4	4	100	
291÷390	ქვედა გარდ.2	2	-	-	

391-540	აქტ.	15	12	80.0	86.9 (93.6)
541-590	ზედა გარდ.	4	-	-	
≥591	არააქტ.	59	57	96.6	

W(h)	რეგიონის ტიპი	ნაერთთა რ-ბა ამ რეგიონში	სწორი პროგნოზის რ-ბა	პროგნოზის სიზუსტე, %	პროგნოზის ჯამური სიზუსტე, %
≤500	არააქტ.	4	4	100	90.5 (93.8)
501-629	ქვედა გარდ.	3	-	-	
630-870	აქტ.	17	14	82.4	
≥871	არააქტ.	60	58	96.7	

პროგნოზირების გაუმჯობესების ხარისხი მიუთითებს, რომ ნაერთთა წყლულსაწინააღმდეგო აქტივობა უფრო მათი მოლეკულების ფორმით განისაზღვრება, ვიდრე მათი შემადგენლობის მრავალფეროვნებით, მიუხედავად ამისა, პეტეროატომების გათვალისწინება წამლების მიზანმიმართული დიზაინის და მათი დაგეგმილი სინთეზის განხორციელების საშუალებას იძლევა.

ამრიგად, ინდექსის მოდიფიკაცია პროგნოზირების უფრო მაღალი სიზუსტით განხორციელების საშუალებას გვაძლევს. ამასთან,

“რაოდენობითი აღნაგობა-აქტივობა“ დამოკიდებულების
მოდელირებისას ამ სახით განზოგადებული ინდექსის ეფექტურობა
კიდევ უფრო გაიზრდება.

1. M.Randic, N.Trinajstić. *Notes on Some Less Known Early Contributions to Chemical Graph Theory*. Croat. Chem. Acta, 1994, 67, 1, 1-35.
2. A.Cayley//Ber.Dtsch.Chem.Ges. 1875, 8, 1056.
3. H.Schiff//Ber.Dtsch.Chem.Ges., 1875, 8, 1542.
4. F.Flavitzky//Ber.Dtsch.Chem.Ges., 1876, 9, 267.
5. F.Flavitzky//J.Russ.Chem.Soc., 1871, 160.
6. S.Ložanić//Rad JAZU, 1897, 133, 1.
7. S.Ložanić//Ber.Dtsch.Chem.Ges., 1897, 30, 1917, 3099.
8. G.Polya//Acta Math. 1937, 68, 145.
9. H.Wiener//J.Amer. Chem. Soc. 1947, 69, 17-20.
10. J.R.Platt//J.Chem.Phys. 1949, 15, 419-420.
11. A.T.Balaban//Acad. Repub.Pop.Rom.Stud.Cercet.Chim. 1959, 7, 257-295.
12. M.Randic//J.Amer.Chem.Soc. 1975, 97, 6609-6615.
13. D.Bonchev, N.Trinajstić//J.Chem.Phys. 1977, 67, 10, 4517-4533.
14. H.Hosoya//Bull Chem.Soc.Jpn. 1971, 44, 2332-2339.
15. Н.С.Зефи́ров, С.С.Трач. *Комбинаторные модели и алгоритмы в химии*. В кн.: Принципы симметрии и системности в химии. Ред. И.Ф.Степанов. Изд. МГУ, Москва, 1987, 54-86.
16. F.Harary, *Graph Theory*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1971.
17. C.Berge, *Theorie des Graphs et ses Applications*. Dunod, Paris, 1958.
18. ჯ.გამზიანი, მ.გვერდუიშვილი. *იზომერიის მოვლენა მათემატიკური ქიმიის თვალთახედვით*. მეცნიერება, თბილისი, 1992.
19. H.Sachs//Publ.Math (Debrecen), 1964, 11, 119.

20. A. Graovac, I. Gutman, N. Trinajstić, T. Živković//Theor.Chim.Acta, 1993, 66, 2, 289-312.
21. N. Nair, J. Goodman // J. Chem. Inf. Comput. Sci. (in press).
22. M. Randić, T. Oxley Xiaofeng Guo, P. Krishna priyan// J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1993, 33, 2709.
23. M. Randić//Theor.Chim.Acta. 1995, 92, 97-106.
24. W. R. Müller, K. Szymanski, J. V. Knop, Z. Mihalić, N. Trinajstić// J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1993, 33, 231-233.
25. D. Bonchev, E. Gordeeva//J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1995, 35, 383-396.
26. N. Nagao, K. Nishikawa, S. Aoi//Chem. Phys. Lett. 1992, 190, 97-103.
27. S. J. Cyvin, I. Brunvoll, E. Brendsal, B. N. Cyvin, E. K. Lloyd// J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1995, 35, 743-751.
28. R. W. Robinson, F. Harary, A. T. Balaban//Tetrahedron, 1976, 32, 355.
29. A. T. Balaban, I. Brunvoll, I. Cioslowski, B. N. Cyvin, S. I. Cyvin, I. Gutman e. a.//Z. Naturforsch. 1987, 42a, 863-870.
30. A. T. Balaban, F. Harary//Tetrahedron, 1968, 24, 2505-2516.
31. С.С. Трач, Н.С. Зефилов//Молекулярные графы в химических исследованиях. Тез. докл. Межвуз. конфер. Калинин, 21-25 мая 1990 г. с.с. 102-103.
32. С.С. Трач, Н.С. Зефилов//ibid, 104-105.
33. С.С. Трач, Н.С. Зефилов//ibid, 106-107.
34. Ф. Харари, Э. Палмер. Перечисление графов, Москва, МИР, 1967.
35. A. T. Balaban. *From Chemical Graphs to 3D molecular Modeling*. In: From Chemical Topology to Three-Dimensional Geometry. Ed.: A. T. Balaban, Plenum Press, NY, London, 1997, 1-24.
36. M. Randić//New J. Chem. 1996, 20, 1001-1009.

37. М.И.Станкевич, И.В.Станкевич, Н.С.Зефирова//Усп.Хим. 1988, 57, 337-363.
38. I.Gasteiger, I.Zupan//Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 1993, 32, 503-527.
39. S.C.Dasak, G.D.Grunwald//J.Chem.Inf.Comput. Sci. 1995, 35, 366-373.
40. I.I.Baskin, M.I.Skvortsova, I.V.Stankevich, N.S.Zefirov// J.Chem.Comput.Sci. 1995, 35, 527-532.
41. M.Randic//J.Chem.Inf.Comput.Sci. 1992, 32, 57-69.
42. В.Б.Мнухин//В кн.: Математический анализ и его применение, Ростов н/Д, 1983, 55-60.
43. A.T.Balaban//J.Chem.Inf.Comput.Sci. 1992, 32, 23.
44. A.T.Balaban//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995, 35, 339-351.
45. K.Altenburg//Z.Phys.Chem (Leipzig) 1980, 261, 389.
46. I.Gutman, N.Trinajstić//Chem.Phys.Lett. 1972, 17, 535.
47. I.Gutman, B.Ruscic, N.Trinajstić, C.F.Wilcox, Jr.J.Chem.Phys. 1975, 62, 3339.
48. L.B.Kier, W.I.Murray, M.Randic, L.H.Hull//J.Pharm.Sci., 1976, 65, 1226-1230.
49. M.Randic, P.Y.Hansel, P.O.C.Jurs//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1988, 28, 60.
50. C.Shannon, W Weaver. *Mathematical Theory of Communication*, Un. of Ill: Press. Urbana, 1949.
51. F.Buckley, F Harary. *Distance in Graphs*. Adision-Wesley: Reading, MA, 1990.
52. A.T.Balaban//Chem.Phys.Lett. 1982, 80, 399-404.
53. M.Randic//New J.Chem (in press).
54. Z.Mihalic, S.Nikolic, N.Trinajstić//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1992, 32, 28.
55. S.S.Tratch, M.I.Stankevich, N.S.Zefirov//J.Comput.Chem., 1990, 11, 899.
56. A.T.Balaban//Theor.Chim Acta, 1979, 53, 355.
57. A.T.Balaban. *Topological and Stereochemical Molecular Descriptors for Databases Useful in QSAR, Similarity/Desimilarity and Drug Design*. Data

Management in computer-aided Drug Design., Joint Research Centre, Ispra Site, 1997, Ien. 20-22, Lyon, France.

58.B.Bogdanov, S.N.Nikolic, N.Trinajstic//J.Math.chem.1990, 3, 299-309.

59.M.Randic, B.Jerman-Blazic, N.Trinajstic//Comput.Chem. 1990,14, 237-246.

60.N.I.Allinger, J.T.Sprague//J.Amer.Chem.Soc.1973, 95, 3893.

61.F.Bloch//Z.Physik, 1929, 52, 55. ibid, 1930, 61, 206.

62.M.Randic, M.Razinger//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,140-147.

63.M.Randich//Int.J.Quant.Chem.Quant.Biol.Symp.1995,22,61-73.

64.M.Randic,G.Krlov//Int.J.Quant.Chem.Quant.Biol.Symp.1996,23, 127-139.

65.M.Randic//J.Math.Chem.1996,19,375-392.

66.E.Estrada//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,708-713.

67.M.P.Schultz, E.B.Schultz, T.P.Schultz//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,864-870.

68.H.P.Schultz, E.B.Schultz, T.P.Schultz//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1994,34,1151-1157.

69.C.C.Трач, Н.С.Зефиров, В.И.Соколов, И.В.Станкевич// ЖОрХ, 1979, 15,1785-1793.

70.C.C.Трач, Р.О.Девдариани, Н.С.Зефиров//ЖОрХ,1990, 26,921-932.

71.A.T.Balaban//Rev.Roum.Chem., 1976,21,1045-1047.

72.A.T.Balaban//Rev.Roum.Chim.1988,33,699-707.

73.P.D.Walker, G.M.Maggiora, M.A.Johnson, J.D.Petke, P.G.Mezey// J.Chem. Inf Comput. Sci., 1995,35,568-579.

74.P.G.Mezey. Shape in Chemistry. VCH Publ. NY, 1993.

75.L.Pogliani//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1994,34,801-804.

76.A.Dietz//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,787-802.

77.M.Randic//J.Math.Chem.,1990,4,157-184.

78.L.B.Kier, L.H.Hall//J.Pharm.Sci.,1976,65,1806-1809.

79. L.H.Hall, L.B.Kier//Quant.Struct.Act.Relat., 1990,9,115-131.
80. A.Goel, A.K.Madan//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,510-514.
81. W.R.Muller, K.Szymanski, J.V.Knop, N.Trinajstić// J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1990, 30, 160-163.
82. Z.Mihalić, S.Nikolić, N.Trinajstić//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1992, 38, 28-37.
83. I.Gutman//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1994,34,1087-1089.
84. E.Estrada//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,701-707.
85. M.Gverdsiteli, G.Gamziani, I.Gverdsiteli. *The Contiguity Matrices of Molecular Graphs and Their Modifications*. Tbilisi University Press. Tbilisi, 1996.
86. მ.გვერდსiteli. *ორგანულ ნაერთთა ნომენკლატურის პრინციპები*, თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა. 1983.
87. M.Gverdsiteli, G.Gamziani, I.Gverdsiteli//Bull.Acad.Sci. GSSR, 1990, 138,3.
88. მ.გვერდსiteli, გ.გამზიანი//თსუ შრომები. 1987, 256,41-44.
89. მ.გვერდსiteli, გ.გამზიანი, ი.გვერდსiteli// საქ.მეცნ.აკად. შაშვ. 1991,141, 3, 553-556.
90. M.D.Wessel, P.C.Jurs//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995, 35,841-850.
91. A.R.Katritzky, U.Maram, M.Karelson, V.S.Lobanov// J.Chem.Inf. Comput.Sci., 1997, 37,913-920.
92. J.Grunenberg, R.Herges//J.Chem.Inf.Comput.Sci., 1995,35,905-912.
93. С.Берц, У.Херндон. Подобие в графах и молекулах. сборник ст., с.199. М.: Знание, 1987.
94. J.Ugi//Rec.Chem.Prog. 1969, 30, 298.
95. ЭВМ помогает химии. Под ред. Г.Вернена и М.Шанона. Лен. Химия, 1990.
96. J.Ugi//Agcw.Chem., Int.Ed.Engl. 1979, 18, 111-129.
97. F.H.Allen, J.M.Barnard, A.P.F.Cook, S.R.Hall//J.Chem.Inf. Comput. Sci., 1995, 35, 412-428.

98.D.D.Robinson, T.W.Barlow, W.G.Richards//J.Chem.Inf. Comput.Sci., 1997, 37, 939-943.

99.D.D.Robinson, T.W.Barlow, W.G.Richards//J.Chem.Inf.Comput. Sci., 1997, 37, 944-950.

100.R.Carbo, L.Leyda, M.Arnau//Int. J.Quantum Chem. 1980, 17, 1185-1189.

101.А.Г.Куров. *Лекции по общей алгебре*. Физматгиз, М., 1962.

102.G.Lekishvili. *On the Characterization of Molecular Stereostructure. I. 1.Cis-Trans Isomerism*. J.Chem.Inf. Comput. Sci., 1997, 37, 924-928.

103.გ.ლეკიშვილი. არაწრფივი ოპტიმიზირებადი მოდელები. ახადგასრდა მეცნიერთა რეზუმულიური კონფერენცია. მოსსენებათა თეზისები. თბილისი, მაისი, 1997, გვ.50.

104 ა.გ.ლეკიშვილი. აღკვეთის ციბ-ტრანს იზომერული გარდაქმნების მათემატიკური გამოკვლევა. საქართველოს მეცნ. აკადემიის მაცნე. ქიმიის სერია. 1994, ტ.20-21, ტ1-4, გვ.152-153.

ბ.Г.Лекишвили. Алгебраическая характеристика стереоизомеров. Тезисы докладов Международной Конференции по химии, посвященной 75-летию ТГУ им. Ив.Джавахишвили. Тбилиси, октябрь, 1994, с.108.

105.Р.Моррисон, Р.Бойд. *Органическая химия*, Мир, М.: 1974, с.87-91.

106.გ.ლეკიშვილი// დიხერტაცია ქმე ხარისხის მოხაზოებულად. ახადგასრდა მეცნიერთა რეზუმულიური კონფერენცია. თბილისი, 1998.

107.В.И.Минкин, Б.Я.Симкин, Р.М.Миняев. *Теория строения молекул* ВШ, М.: 1979, с.233.

108.М.В.Базилевский. *Метод молекулярных орбит и реакционная способность органических молекул*. Химия, М.: 1969, с.76.

109.G.Lekishvili. *The models Based on Optimization*. Bull. Acad.Sci. georg. 1998 (in press).

110. Г.Н.Лекишвили, Г.А.Гамзიაши. Теоретико-графовой подход к оценке структурного подобия органических соединений. Собр. АН Грузии, т.152, N1, с.100-103.
111. Г.Н.Лекишвили. Алгебраическая оценка структурного подобия в структурной сложности органических и элементоорганических соединений. Изв. АН Грузии, (в печати).
112. В.А.Кирсеев. Методы практических расчетов в тер-модинамике химических реакций. Химия, М.:1970, с.467.
113. D.E.Needham, I-C.Wei, P.S.Seybold//J.Ammer.Chem.Soc., 1988, 110, 4186.
114. D.W.Scott//J.Chem.Phys. 1974, 60, 3144.
115. П.В.Сергеев. Стероидные гормоны. Наука, М.:1971.
116. Канцерогенные вещества. Справочник: Материалы международного агентства по изучению рака. Под ред. В.С.Турусова. М.: 1969.
117. ნალექსიძე. ზოგადი ბიოქიმიის საფუძვლები. თბილისი, 1994.
118. T.Lekishvili, G.Lekishvili, N.Aleksidze. *Mathematical Investigation of the Cancerogenic activity of Some Hormones*. Bull.Acad.Sci.Georg. 1997, 155, 3, 438-440.
119. A.Goel, A.K.Madau//J.Chem. Inf.Comput. Sci., 1995, 35,504-509.
120. G.Lekishvili, T.Lekishvili, M.Pochkhidze. *Mathematical Investigation of Some of the Biologically Active Compounds*. Bull.Acad.Sci.georg. 1996, v.154, N4

გამომცემლობის რედაქტორი მ. გოგოლაძე
კორექტორი მ. ვარამაშვილი

ხელმოწერილია დასაბეჭდად 30.09.98
საბეჭდი ქაღალდი 60X84 ¹/₁₆
ბირ. ნაბეჭდი თაბახი 3,75
სააღრ.-საგამომც. თაბახი 2,11
შეკვეთა 48 ტირაჟი 100
ფასი სახელშეკრულებო

თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა,
380028, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზ., 14
გამომცემლობა "ინტელექტი", თბილისი,
ი. ჭავჭავაძის გამზ., 2