**Mühazirə IV**

**Dərman maddələrinin metabolizmi, Quruluş-fəallıq əlaqələri**

**Dərman maddələrinin metabolizmi**

 Dərman maddələrinin orqanizmdə müxtəlif enzimlərin təsiri ilə kimyəvi dəyişikliklərə uğramasına **metabolizm** və ya **biotransformasiya** deyilir.

 **Metabolizm** (yunan sözü **“metabole”-**çevrilmə, dəyişilmə) və ya **biotrans- formasiya** (latın sözü **“transformare”-**dəyişdirmək, oxşatmaq)-orqanizm də gedən fiziki-kimyəvi və biokimyəvi proseslər kompleksi olub, dərman maddələrinin daha polyar, suda asan həll olan komponentlərə çevrilməsinə imkan yaradır ki, bunlar da orqanizmdən daha asan xaric olunur. Metabolizmi öyrənməklə dərman maddələrinin təsir mexanizmini, metabolitlərin farmakoloji fəallığını və toksiki təsirini, eləcə də onların orqanizmdə toplanma və ya orqanizmdən xaric olunma müddətlərini müəyyən etmək olur.

 Orqanizmə daxil olma yollarından asılı olmayaraq bütün maddələr, o cümlədən də dərman maddələri metabolizmə məruz qalırlar. Əmələ gələn çevrilmə məhsulları **metabolitlər** adlanırlar. Metabolitlər farmakoloji və toksiki cəhətdən çox aktiv olur və ya əksər hallarda cuzi aktivliyə malik olurlar, yaxud fəallıqlarını tamamilə itirirlər.

 Orqanizmə məxsus olan, eləcə də orqanizm üçün yad olan bütün dərman maddələri fermentlər və kimyəvi reaksiyaların köməyi ilə metabolizmə uğrayırlar. Orqanizmə məxsus olan maddələr-hormonlar, vitaminlər, monoaminlər (serotonin, histamin, asetilxolin, noradrenalin, dofamin, tiramin) kimi autobiogenlər, amintur- şular, şəkərlər, yağ turşuları, nukleozidlər, polinukleotidlər (DNT, RNT), prostoqlandinlər və s. orqanizmin normal funksiyasını təmin edən spesifik ferment sistemləri tərəfindən metabolizmə uğradılır.

 Üzvi və qeyri-üzvi sintetik dərman maddələri və bitki mənşəli dərman maddələrinin əksəriyyəti, eləcə də bəzi mineral maddələr orqanizm üçün yad sayılır. İnsan və heyvan orqanzimləri üçün yad olan belə maddələr **ksenobiotiklər** (yunan “*xenos*”-yad, “*bios*”-həyat) adlanırlar.

 Orqanizm üçün yad olan maddələr qeyri-spesifik fermentlər, o cümlədən transferazalar və s. iştirakı ilə hüceyrə mikrosomlarında metabolizmə məruz qalırlar. Lipidlərdə həll olan ksenobiotiklər orqanzimdən gec xaric olduğu və gec metabolizmə uğradıqları üçün orqanzimdə toplanırlar. Metallar (civə, arsen, qurğuşun və s.) da zülallarla möhkəm kovalent rabitə əmələ gətirdiklərinə görə orqanizmdə toplanırlar.

 Dərman maddələrinin metabolizmi oksigenin iştirakı və müxtəlif qeyri-spesifik oksidləşdirici fermentlərin köməyi ilə qaraciyər hüceyrələrinin mikrosomlarında, endoplazmatik şəbəkədə, mitoxondri və lizosomlarında və digər toxumalarda baş verir.

 Dərman maddələrinin biotransformasiyası **katabolizm** və **anabolizm** proseslərindən ibarətdir.

 Katabolizm-mürəkkəb molekulların ayrı-ayrı hissələrə parçalanması, deqradasiyasıdır. Anabolizm - daha mürəkkəb molekulların formalaşması və ya yaranmasıdır ki, bu da əlavə enerji tələb edir.

 Orqanizmdə dərman maddələrinin metabolizminin istiqamətlərindən biri müxtəlif sintez reaksiyalarına əsaslanır ki, bu da daha polyar, suda asan həll olan və orqanizmdən asan xaric olan az toksik və daha mürəkkəb molekulların formalaşmasından ibarətdir. Sintezin bu növü **konyuqasiya** (latın sözü *“conjugatio”*-birləşmə), sintez məhsulları isə **konyuqat**lar adlanırlar. Konyuqasiya mexanizmi əsasında bir çox üzvi maddələr metabolizmə məruz qalırlar. Məsələn; turşular (salisil, benzoy) və digər maddələr qlükuron turşusu ilə birləşirlər və bu şəkildə orqanizmdən xaric olurlar.

 Qlükuron turşusu ilə konyuqasiya *uridinfosfatqlükuroniltransferaza*nın köməyi ilə qaraciyər hüceyrələrində həyata keçir. Bu ferment hormonlar, serotonin və digər endogen aminlərin konyuqasiyasiyasını həyata keçirir və eləcə də konyuqatların müxtəlif dərman maddələri ilə formalaşmasına imkan yaradır. Maddələrin sulfat turşusu ilə konyuqasiyasında adenozin kofermentləri, sirkə turşusu ilə konyuqasiyada isə koenzim A iştirak edir.

 Bir çox yad təbiətli birləşmələrin normal endogen birləşmələrlə o dərəcə də oxşarlığı vardır ki, onlar maddələr mübadiləsində iştirak edir və toxumalarda toplanırlar; axırıncı proses zəhərlənmə törədir ki, bu da **letal sintez** adlanır. Digər yad təbiətli birləşmələr toxumalarla qarşılıqlı təsirdə olaraq zülalların və amin- turşuların alkilləşməsinə və arilləşməsinə səbəb olur; bu proses güman olunduğu kimi allergiya və kanserogenezmə səbəb olur. Öz-özlüyündə qeyri-toksik olan flüorsirkə tuşusu məməlilərin orqanizmində trikarbon turşuları dövriyyəsində metabolitik çevrilməyə məruz qalır və limon tuşusu üçün antimetabolit rolunu oynayan toksik maddə ˗ flüorlimon turşusuna çevrilir.

 Orqanizmdə dərman maddələrinin metabolizminin digər mərhələsi˗molekulların deqradasiyasına gətirən çoxmərhələli çevrilmə reaksiyalarına əsaslanır. Bu zaman dərman maddəsi kimyada məlum olan bütün çevrilmə reaksiyalarına: oksidləşmə, reduksiya, hidroliz, müxtəlif əvəzolunma, radikal və element itirmə, zəncirin qırılması və molekulların yerdəyişmə reaksiyalarına məruz qala bilərlər. Yalnız bəzi dərman maddələri orqanizmdən dəyişməmiş formada xaric olurlar. Əmələ gələn metabolitlər aktiv, qeyri aktiv və bəzi hallarda toksik ola bilərlər. Çox hallarda qəbul olunan dərman maddəsi yox, onun metabolitik çevrilmə məhsulu təsir edir. Belə hallarda istifadə olunana dərman vasitəsi **“prodərman”** hesab olunur.

 Dərman maddələrinin metabolitlərə çevrilmə prosesi müxtəlif cür gedir. Bir qrup maddələr tamamilə metabolitlərə çevrildiyi halda, bəzilərinin isə verilmiş dozadan asılı olaraq müəyyən hissəsi metabolitə çevrilir. Bir dərman maddəsindən bir neçə, bəzən onlarca metabolit formalaşa bilər. Əmələ gələn metabolitlər ya orqanizmdən xaric olunur, ya da çevrilmələrə məruz qalırlar.

 Müasir təsəvvürlərə əsasən metabolizm proseslərini 2 fazaya bölürlər:

1. I faza–metabolitik transformasiya (çevrilmə) reaksiyaları;
2. II faza–konyuqasiya reaksiyaları - bunun nəticəsində metabolitlər və

konyuqatlar əmələ gəlir ki, bunlar da orqanizmdən sidik, öd və tənəffüs yolları ilə xaric olunur. Cədvəl 6-də dərman maddələrinin metabolizminin müxtlif reaksiyaları göstərilmişdir.

 Dərman maddələrinin metabolizminin I və II faza reaksiyaları

 **Cədvəl 6.**

|  |  |
| --- | --- |
| Reaksiyaların tipləri | Dərman vasitələrinə aid misallar |
| 1 | 2 |
| I faza–metabolik transformasiya reaksiyaları(qeyri-sintetik reaksiyalar) |
| 1. **Oksidləşmə**
2. yan zəncirin alifatik

hidroksilləşməsi və ya oksidləşməsi1. aromatik zəncirin

hidroksilləşməsi1. O-dezalkilləşmə
2. N-dezalkilləşmə
3. N-oksidləşmə
4. S-oksidləşmə
5. dezaminləşmə
6. Desulfatlaşma
7. Dehalogenləşmə
8. **Reduksiya**
9. azoqruplar
10. nitroqruplar
11. karbon turşuları
12. alkaqoldehidrogenazanın köməyi ilə
13. **Hidroliz**
14. efir hidrolizi
15. amid hidrolizi
 | tiopental, metoheksital, pentazosinaminazin, butadion, lidokain, salisil turşusu, fenamin kodein morfin, kodein, atropin, imizin, izadrin, ketamin, fentanilaminazin, imizin, morfinaminazin fenamin, histamintiobarbituratlar, tioridazinhalotan, enfluransteptosid nitrazepam, levomisetinprednizolonetanol, xloralhidratasetilsalisil turşusu, kokainlidokain, pilokarpin, izoniazid, fentanil, prokainamid |
| 1 | 2 |
| II faza–konyuqasiya reaksiyaları(sintetik reaksiyalar) |
| 1. Qlükuron turşusu ilə konyuqasiya
2. Sulfatla konyuqasiya
3. Aminturşuları ilə konyuqasiya
4. qlisinlə
5. qlutationla
6. qlutaminlə
7. Asetilləşmə
8. Metilləşmə
 | salisil turşusu, morfin, parasetamol, nalofrin, sulfanilamidlərparasetamol, morfin, salisilamid, izadrinsalsil turşusu, nikotin turşusuizonikotin turşusuparasetamolnovokainamid, sulfonamidlərnoradrenalin, histamin, nikotin turşusu |

Oksidasiya reaksiyaları kataliz edən fermentlərə görə 2 qrupa bölünürlər:

a)Mikrosomal metabolizm (mikrosomal qarışıq funksional oksidazalar tərəfindən həyata keçirilirlər).

a)Qeyri-mikrosomal metabolizm (qarışıq funksional oksidazalar qrupundan olan digər fermentlər tərəfindən həyata keçirlir (alkoqoldehidrogenaza, aldehitdehidrogenaza, ksantinoksidaza, aminoksidaza, aromataza və baş.).

Aromatik hidroksidasiya



Hidroksilləşmə reaksyalarında aromatik nüvə istiqamətləndirici təsirə malikdir:

1.İstiqamətləndirici qrup olduğu halda hidroksilləşmə reaksiyası əsasən o və p- vəziyyətlərdə olur.

2.İstiqamətləndirici qrup olduğu halda hidroksilləşmə reaksiyası hər 3 istiqamətdə gedir, ancaq o-izomerlər iz şəklində olur.



p-istiqamətləndirici qrupu daşıyan bir molekul hidroksilləşməyə məruz qaldıqda, p mövqeyi əvəz olunduqda, bu qrup hidroksilləşmənin aparıcı qrupu ilə (meta) yerini dəyişir. Bu reaksiya kəşf edilən tədqiqatçıların iş yerinin qısaldılmış “NIH yerdəyişməsi” (National Institute of Health - Milli Səhiyyə İnstitutu) kimi məlumdur.



 Birinci fazada oksidləşmə, hidroliz və birləşmə prosesləri nəticəsində aktiv hidrogen atomlarına malik olan dərman maddəsinin molekulu, funksional qrupların əmələ gəlməsi ilə dəyişir. Dərman maddələrinin metabolizminin I faza reaksiyalarının məqsədi molekulaya hidroksil, karboksil, amin və ya tiol kimi polyar funksional qrupların daxil olmamasıdır. Bu, molekula yeni bir funksional qrupun daxil edilməsi və yaxud molekulda olan hər hansı bir funksional qrupun dəyişilməsi (esterlərin turşu və əsaslara hidrolizi, spirtlərin turşulara oksidləşməsi, aldehid və ketonların spirtlərə reduksiyası) nəticəsində baş verir. Nəticədə molekul daha polyar olur və orqanizm tərəfindən asan mənimsənilir. I faza reaksiyaları nəticəsində əmələ gələn metabolitlər II faza reaksiyaları üçün substrat rolunu oynayır.

Aromatik benzol nüvəsinin metil və metilen qrupu ilə hidroksilləşməsi.

**Oksidləşmə reaksiyaları.**



Epoksidləşmə reaksiyası.



N-Dealkilləşmə reaksiyası.



O-Dealkilləşmə reaksiyası.



S-Dealkilləşmə reaksiyası.



Oksidativ dezaminləşmə reaksiyası



N-oksidləşmə reaksiyası.



 S-oksidləşmə reaksiyası



Dehalogenləşmə reaksiyası.



Qeyri-mikrosomal metabolizm.





**Reduksiya reaksiyaları.**

Azobirləşmələr



Nitrobirləşmələr



Heterosiklik birləşmələr



İkiqat rabitələr



Disulfidrabitələr



**Hidroliz reaksiyaları**

Efirlərin hidrolizi



Amidlərin hidrolizi



Metabolizmin II fazası konyuqasiya reaksiyaları adlanır.

 İkinci fazada əmələ gəlmiş funksional qrupların yüksək polyar qlükuron, sulfat və bəzi amin turşu qalıqları ilə konyuqasiyası baş verir. Bu proses nəticəsində metabolit molekullarının hidrofilliyi o dərəcədə artır ki, onlar orqanizmdən asanlıqla sidik vasitəsi ilə xaric olunur. Bütün dərman maddələri göstərilən bu iki fazalı sistemə əsasən metabolizmə uğramırlar. Bəziləri birinci fazada iştirak etmədən birbaşa konyuqatlar əmələ gətirirlər, bəziləri isə elə birinci fazadan sonra orqanzimdən böyrəklər vasitəsi ilə xaric olunurlar.

Glükuronlaşma reaksiyaları.

O-glükuronidlər



N-qlüküronidlər



Sulfatlaşma reaksiyaları



Metilləmə reaksiyaları



Asetilləşmə reaksiyaları



Aminturşu konyuqasiyası



 Dərman maddələrinin biotransformasiyasına yaş, cins, həyat şəraiti, qidalanma xarakteri, xəstəliklər və s. təsir edir. Müxtəlif xəstəliklərin təsirindən başqa, metabolizmin fərdi kinetikasının, metabolizmə uğradan fermentlərin induksiyasının da biotransformasiyaya təsiri mümkündür.

 Bütün bunlardan belə nəticəyə gəlmək olar ki, dərman maddələrinin metabolizmi müxtəlif endogen və ekzogen faktorlardan asılı olan olduqca mürəkkəb prosesdir.

**Maddələrin kimyəvi quruluşu və xassələri ilə onların**

**bioloji fəallığı arasında əlaqə (SAR və QSAR əlaqələri)**

 Məlumdur ki, maddələrin geniş spektrli bioloji fəallıqları onların kimyəvi quruluşu, eləcə də bəzi fiziki-kimyəvi xassələri ilə sıx bağlıdır. Buna görə də maddələrin quruluş xüsusiyyətləri və fiziki-kimyəvi xassələri ilə bioloji fəallıqları arasındakı asılılığın müəyyən edilməsi əczaçılıq kimyasının mühüm problemlərindən biridir. “Quruluş-fəallıq” əlaqələrinin (**SAR-Structure-Activity Relationship**) müəyyən edilməsi əvvəlcədən istənilən farmakoloji fəallığa malik yeni dərman maddələrinin məqsədyönlü sintezinə zəmin yaradardı. Qeyd etmək lazımdır ki, “quruluş-fəallıq” əlaqələri haqqında ideyanın yaranma tarixi XIX əsrin axırlarına təsadüf etsə də, ötən yüz ildən artıq bir müddət ərzində bu sahədə arzuolunan sayda olmayan bəzi qanunauyğunluqlar müəyyən edilmişdir.

 Müəyyən edilmişdir ki, farmakoloji fəallıq baxımından doymuş birləşmələr doymamış birləşmələrə nisbətən az fəaldırlar. Alifatik və aromatik birləşmələrin molekuluna halogenlərin daxil edilməsi onların farmakoloji fəallığını və toksiki təsirini gücləndirir. Yodlu törəmələr az fəallığı, lakin nəzərəçarpan antiseptik təsiri ilə fərqlənirlər. Brom və xlor törəmələri narkotik təsir göstərməklə yanaşı, qan təzyiqini də aşağı salır.

 Molekulun tərkibinə spirt hidroksili, aldehid və ya ketoqrupun daxil edilməsi farmakoloji təsiri gücləndirir. Belə ki, karboksil qrupu həllolmanı gücləndirir, toksiki təsiri zəiflədir. Fenollar, spirtlər və aminlərin asilləşməsi farmakoloji təsirin tam dəyişməsinə səbəb ola bilər.

 Molekulun tərkibində amin qrupunun varlığı onun toksikliyini artırır. Molekula nitroqrupun daxil edilməsi uzunsov beyinə təsiri gücləndirir. Ammonyak tipli birləşmələr sinir mərkəzlərini və saya əzələləri qıcıqlandırır, spazmlar və qıcolmalar yaradır. Anilin molekuluna fenol hidroksilinin və ya karboksil qrupun daxil edilməsi toksikliyi azaldır.

 Üzvi birləşmələrdə molekulun stereokimyəvi quruluşu ilə farmakoloji fəallıq arasında əlaqə böyük əhəmiyyət kəsb edir. Heterotsiklik birləşmələrdə heterotsiklik sistemin özü ilə bərabər, müxtəlif əvəzedicilərin də farmakoloji fəallığa təsiri vardır. Heterotsiklik və ya aromatik sistemdə karbon atomunun heteroatomla əvəzlənməsi, sistemə birləşmiş alifatik zəncirin uzanması və ya şaxələnməsi molekulun stereokimyəvi quruluşunda dəyişikliyə səbəb olur.

 Maddələrin fəza quruluşunun da həm həllolma dərəcəsinə, həm də bioloji fəallığa təsiri vardır. Bioloji fəallıq *sis-trans*, *treo-eritro* və optik izomerlikdən asılıdır. Məsələn, ikiatomlu fenollarda meta-izomer az toksikidir. Eyni kimyəvi quruluşa və fiziki xüsusiyyətlərə malik olan, yalnız polyarizasiya şüasının hərəkət istiqaməti ilə fərqlənən optiki izomerlər müxtəlif, hətta əks farmakoloji fəallığa malik ola bilər. Əksər hallarda enantiomerlərdən biri (eutomer) farmakoloji fəallığı ilə seçilsə də, digəri (distomer) farmakoloji fəal olmur. Əsasən sol izomerlər daha yüksək bioloji fəallıq göstərirlər. Məsələn, adrenalinin sol izomeri sağ izomerə nisbətən 17 dəfə, tiroksinin sol izomeri 4 dəfə artıq fəallığa malik olur. Müxtəlif tip izomerlərin qarışığı farmakoloji fəallığa təsir göstərir. Məsələn, levomisetinin sol D-*treo*-izomeri daha fəaldır.

 Bioloji fəal maddənin farmakoloji təsirinə molekulun kimyəvi quruluşu ilə bərabər, onun kompleks fiziki-kimyəvi xassələri də təsir göstərir. Belə ki, hətta optimal kimyəvi quruluşa malik maddənin də bioloji substrata çatdırılması və onunla qarşılıqlı təsiri müəyyən fiziki-kimyəvi xassəyə malik olmasından asılıdır.

 Dərman maddəsinin farmakoloji fəallığına təsir göstərən fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərdən, maddənin həllolmasını, mühitin pH göstəricisini, molekul kütləsini, səthi gərilmə qüvvəsini və s. göstərmək olar.

 Dərman maddəsinin həllolma göstəricisi onun orqanizmdə paylanmasını təmin etməklə yanaşı, əsasən farmakokinetik xüsusiyyətlərini müəyyənləşdirir. Həllolma ilə yanaşı dərman maddəsinin su və lipidlər arasında paylanma əmsalının da əhəmiyyəti vardır. Paylanma əmsalı dərman maddəsinin membranlardan toxuma hüceyrələrinə keçə bilmək göstəricisidir. Dərman maddəsinin orqanizmdə toxumalar tərəfindən sorulma sürəti mühitin pH göstəricisindən də asılıdır. Belə ki, mühitin pH göstəricisini nizamlamaqla dərman maddəsinin hüceyrəyə keçməsi prosesini gücləndirmək və ya zəiflətmək mümkündür. Molekul kütləsinin, dərman maddəsinin farmakoloji fəallığına təsiri polimer birləşmələrdə daha aydın nəzərə çarpır.

 Dərman maddələrinin farmakodinamik xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsində onun hüceyrəarası mayelərdə hərəkətini və membranlardan sorulmasını təmin edən səthi gərilmə göstəricisi də mühüm rol oynayır.

 Dərman maddələrinin kimyəvi quruluşu ilə bioloji fəallıqları arasında əlaqələr dərsliyin ayı-ayrı bölmələrində şərh edilir.

Miqdarı “quruluş-fəallıq” əlaqələri (**QSAR-Quantitative Structure-Property Relationship**) – üzvi maddələrin fiziki və fiziki-kimyəvi xassələrinin proqnozlaşdırmaq modellərinə deyilir.

QSAR – riyazi üsullarla maddələrin kimyəvi xüsusiyyətləri ilə (struktur/fiziki-kimyəvi) bioloji fəallıq arasında kəmiyyət asılılığı öyrənir. QSAR üsulları müxtəlif riyazi və statistik modellər olaraq kimyəvi maddələrin quruluşu ilə onların bioloji xüsusiyyətləri arasındalı asılılığı öyrənirlər. Əgər proqnozlaşma maddənin keyfiyyət xüsusiyyətinin öyrənilməsindən gedirsə (məsələn, öyrənilən maddə müəyyən bioloji fəallığa malik olacaqmı) bu zaman *təsnifat* məsələnin həllindən danışılır, əgər xüsusiyyətlərin rəgəmsal proqnozlaşmasından danışılırsa bu zamab *reqression* məsələlərin həllindən danışılır. Maddələrin quruluçların təsvir olunması *vektor* və ya *qeyri-vektor* ola bilər.

QSAR üsulun əsas məqsədləri:

1.Daha yüksək fəallığa malik yeni maddələrin yaradılması.

2.Mövcud maddələrin toksik təsirlərinin azaldılması.

3.Maddənin lipofil xüsusiyyətlərinin optimallaşdırılması, onun müxtəlif baryerləri keçmə imkanlarınını artırmaq (məsələn, hematoensefalik baryer).

QSAR analizin əsas istiqamətləri.

Kimyəvi maddələrin molekulyar xüsusiyyətləri ilə bioloji təsirləri arasındakı əlaqələrin kəmiyyət baxımdan təyini.

Gələcəkdə ideal dərmanların tərkib komponentləri ola bilən yeni aparıcı dərman maddələrin kəşf olunması

QSAR tədqiqatlarda istifadə olunan bioloji cavablar:

-Affiniliyin öyrənilməsi – Substratın reseptorla birləşmə imkanları.

-Sürət əmsalları – assisiasiya, dissosiasiya

-İngibəetmə əmsalı: İC50, fermentin inhibəetmə göstəriciləri

-Farmakokinetik parametrlər: sorulma, paylanma, metabolizm, xaricolma.

-İn vitro və in vivo bioloji fəallıq yaqqında məlumatlar

-Dərmanların farmakodinamik xüsusiyyətləri – dərman-reseptor əlaqələri

-Toksik təsir parametrləri

1960-cı ildən QSAR analizin həyata keçirilməsi üçün 2 müxtəlif üsul istifadə olunub:

-Hanş və Fujita

-Fri və Uilson (additiv model)

**Hanş analiz üsulu:**

Homoloji sırada olan maddələrin bioloji fəallığı ilə onların fiziki-kimyəfi xüsusiyyətləri arasında funksional əlaqə var ki, bu əlaqə aşağıdakı düsturla ifadə olunur:

**Bioloji təsir = f (hidrofob) + f (elektron) + f (sterik) + c (əmsal)**

Riyazi idafə olunması:

**log 1/C = ƒh (x)h + ƒe (x)e + ƒs (x)s + c**

burada,

ƒh (x)h - Hidrofob (Lipofil) xüsusiyyətlər

ƒe (x)e - Elektron xüsusiyyətlər

ƒs (x)s - Sterik xüsusiyyətlər

c - Korelasiya əmsalı

log 1/C - C = I50, LD50, ED50 və ya MİK molyar qatılıqlarında dozaları göstərən bioloji effektin geri loqarifmi.



**Hammet düsturu.**

Hammet düsturu – bir reaksiyanın reksion xassələrinin miqdarı dəyişiklikləri digər reaksiyanın xassələrinin miqdarı dəyişikləri ilə ko6rrelyasiya edir.

Analitik baxımdan düstur bu şəkildə ifadə olunur



Burada,

 *k* — iki reaksiyanın sürətinin əmsalı;

ρ — reaksiyanın əvəzedicinin dəyişməsinə həssalıq parametri;

σ — əvəzedicinin parametri.

**Molekulyar deskriprotlar** – molekulu və ya kimyəvi maddəni xarakterizə edən ədədi dəyərlər. Onun formaları:

Fraqment deskriptorlar – maddənin quruluşunda olan ayrı fraqmentləri xarakterizə edir.

Fiziki-kimyəvi deskriptorlar – kimyəvi maddələrin fiziki-kimyəvi xassələrinin modelləşməsi nəticəsində alınan ədədi dəyərlərdir. Deekriptor kimi əsasə istifadə olunur: lipofillik (LogP), molyar refraksiya, molekulyar çəki, hidrogen rabitələrin deskriptorları, molekulyar həcm, molekulun səthi.

Kvant-kimyəvi deskriptorlar – kvant-kimyəvi hesablanma nəticəsində əldə olunan ədədi dəyərlərdir.

Molekulyar sahə deskriptorları – yoxlanılan maddənin qəfəsinə yerləşdirilmiş nümunə atomunun əlaqə enerjisinin hesablanmış ədədi dəyəridir.

Əvəzetmə əmsalları – kimyəvi reaksiyaların sürətinin əmsallarını kimyavi tarazlıq əmsalı ilə birləşdirən ədədi dəyərdir.

Farmakofor deskriptorlar – müxtəlif analiz olunan molekulların tərkibində farmakofor qruplarının olma imkanlarının ədədi dəyəridir.

Molekulyar oxşarlıq deskriptorları – öyrənilən maddənin məlum maddə ilə oxşarlığını göstərən ədədi dəyərdir.

**“Quruluş-fəallıq” modellərin haqırlanma üsulları**

*Reqression məsələlərin həllində istifadə olunan üsullar:*

1. [Çoxsaylı](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7) xəttli reqressiya
2. Qismən kiçik kvadratlar üsulu ([Partial Least Squares — PLS](https://en.wikipedia.org/wiki/Partial_least_squares_regression))
3. Süni neyron şəbəkələri
4. Vektorlar üzərində reqressiya
5. [Təsadüfi](https://ru.wikipedia.org/wiki/Random_forest) meşə üsulu
6. Yaxın qonşular K üsulu

*İkisinifli (çoxsinifli) təsnifat məsələlərin həlli üçün:*

1. Bayes təsnifatı üsulu
2. Xəttli diskriminant analiz ([Linear Discriminant Analysis — LDA](https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_discriminant_analysis))
3. Süni neyron şəbəkələri
4. Vektor üsulu
5. Təsadüfi meşə üsulu
6. [Yaxın](https://ru.wikipedia.org/wiki/Random_forest) qonşular K üsulu

*Birsinifli təsnifat məsələlərin həlli üçün:*

1. Avtokodlaşan neyron şəbəkəsi
2. Vektor üsulu (1-SVM)

 Yeni quruluş-fəallıq modellərini qurmağa imkan verən internet resurslar:

[Online CHemical Modeling (OCHEM)](http://ochem.eu/) – informasiya hesablama resursu olaraq, veb-interfeys vasitəri ilə üzvi birləşmələrin məlumat bazasında malikdir, onun daim yenilənməsini təmin edir, geniş molekulyar deskriptorlara malikdir, yeni maddələrin proqnozlaşması üçün istifadə olunur.

[Chembench](http://chembench.mml.unc.edu/) – quruluş-fəallıq modellərini qurma imkanı və proqnozlaşma imkanları verən resurs.

**Üzvi maddələrin fiziki-kimyəvi xassələrinin proqnozlaşdırılma misalları:**

1. Fərdi kiçimolekulla maddələrin fiziki xassələri
	1. [Qaynama temperaturu (Тq)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F)
	2. [Kritik](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0) temperatur (Tkr)
	3. Suvaşqanlıq
	4. Doymuş buxarın təyiqi
	5. Sızlıq
	6. Sındırma göstəricisi
	7. [Ərimə](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F) temperaturu (Тər)
	8. Qaz xromatoqrafiyasının saxlanma vaxtı indeksləri
	9. Polyarlıq xüsusiyyəti
	10. Sublimasiya entalpiyası
2. Şəraitdən asılı olaraq kiçikmolekulla maddələrin fiziki xassələri
	1. Karbohidrogenlərin təzyiqdən asılı olaraq qaynama temperaturları
	2. Karbohidrogenlərin temperaturdan asılı olaraq dinamik suvaşqanlığı
	3. Karbohidrogenlərin temperaturdan asılı olaraq sıxlıqı
3. Spektroskopik xassələr
	1. Simmetrik sianin boyaq maddələrin udma zolaqları
	2. 1H NMR spektrlərdə kimyəvi yerdəyişmə
	3. 13С NMR spektrlərdə kimyəvi yerdəyişmə
	4. 31P NMR spektrlərdə kimyəvi yerdəyişmə
4. Kiçikmolekullu maddələrin fiziki-kimyəvi xassələri
	1. Karbohidrogenlərin oktan ədədləri
	2. İonlaşma əmsalı (turşuluq və qələvilik)
5. Müxtəlif tipli molekulların molekularası əlaqələri hesabına fizki xüsusiyyətlər
	1. Suda həlloma (LogSw)
	2. N-oktanol/su qarışığında paylanma əmsalı [(LogP)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C%22%20%5Co%20%22%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C)
	3. Su və [Pluronic](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D1%8E%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8%22%20%5Co%20%22%D0%9F%D0%BB%D1%8E%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8) P85 misellər arasında kiçimolekulla maddələrin paylanma əmsalı
	4. Üzvi maddələrin müxtəlif həlledicilər solvatasiya enerjisi
6. Üzvi maddələrin reaksiyaya girmə xüsusiyyətləri
	1. Müərkkəb efirlərin turşulu hidrolizi əmsalı
7. Səthi-fəal maddələrin fiziki xassələri
	1. Miselləmələgətirmənin kritik qatılığı
	2. Bulanma temperaturu
8. Polimerlərin fiziki və fiziki-kimyəvi xassələri
	1. Şüşəmələgətirmə temperaturu
	2. Polmerlərin sındırma göstəricisi
9. İon məhlulların fiziki xassələri
	1. Ərimə temperaturu

**Maddələrin farmakokinetik xassələrinin proqnozlaşdırılması**

1. Farmakokinetik xassələr
	1. Hematoensefalik baryerdən keçmə xassəsi
	2. Dəridən keçmə sürəti
2. Metabolizm
	1. P450 sitoxrom metabolizmi zamanı aromatik hidroksilləşmə
3. Toksiklik
	1. Kanserogenlik
	2. Embriotoksiklik

**Üzvi maddələrin bioloji fəallıqlarının proqnozlaşdırılması**

1. Bioloji fəallıq spektri
2. Farmakoloji qruplara aid olma