

Izvorni znanstveni rad
UDK 615.009.001.2

TEORIJSKE MOGUĆNOSTI ZA IZRACUNAVANJE
ŠTETNIH UTICAJA POJEDINIH HEMI-KALIJA
NA ŽIVE ORGANIZME

V. VELJKOVIĆ* i V. VOJVODIĆ**

Institut »Boris Kidrič« i
Vojnomedicinska akademija JNA,** Beograd*

(Primljeno 6. X 1980)

U radu je definisana korelacija između srednjeg potencijala elektron-jon interakcije raznih organskih jedinjenja i njihovih pesticidnih, odnosno baktericidnih i fungicidnih svojstava. Analizirana je mogućnost korišćenja ovih rezultata, u kombinaciji sa ranije uspostavljenim kriterijumom za moguću kancerogenost organskih jedinjenja, za preselekciju novih insekticida i herbicida kod kojih bi bila znatno smanjena verovatnoća prateće kancerogene aktivnosti.

Izučavanje fizioloških procesa u biološkim sistemima na molekularnom nivou, bilo da se radi o normalnim biološkim procesima ili procesima pod uticajem spoljnih faktora, pobuđuje poslednjih godina sve veću pažnju istraživača. Naročito je zapažena istraživačka aktivnost na polju tzv. »hemijske kancerogeneze«, gde se pokušava naći odgovor na pitanje kako dolazi do kanceroznih oboljenja pod uticajem različitih hemijskih supstancija. U literaturi se spominje kao veoma pouzdan podatak mogućnost sprečavanja pojave kanceroznih oboljenja u čoveka čak u 70—90% slučajeva, ako bi se pravovremeno sprečila ekspozicija čoveka različitim kancerogenim jedinjenjima (1—4).

Na žalost, prateće discipline, u prvom redu kvantna hemija, molekularna fizika i fizika kondenzovane materije, koje treba da omoguće istraživanja na supćelijskom nivou nalaze se još uvek na takvom stepenu razvoja koji ne omogućuje egzaktno i sveobuhvatno istraživanje složenih bioloških sistema i procesa u njima. Međutim, u ovakvim slučajevima postoji mogućnost korišćenja različitih polufenomenoloških

* Rad je referisan na II kongresu Udruženja toksikologa Jugoslavije, Portorož, oktobar 1979.

kih i fenomenoloških prilaza koji putem kombinacije eksperimentalnih i teorijskih informacija o posmatranom biološkom sistemu mogu doprineti da se on bolje upozna.

Danas se još uvek malo zna o interakciji supstancija sa genetskim aparatom ćelije iz koje može proizići npr. proces karcinomske indukcije. Sa druge strane, iz fizike kondenzovane materije poznato je da su sve međumolekulske interakcije na kraju određene potencijalom elektron-jon interakcije molekula koji učestvuje u procesu. Ovaj potencijal za organska jedinjenja može se računati u okviru tzv. pseudoatomске aproksimacije (7) na sledeći način:

$$W^0(q) = 0,04Z^* \frac{\sin(3,27Z^*q)}{q} e^{-0,3q \varepsilon(q)} \quad (1)$$

gde je

$$\varepsilon(q) = 1 + \frac{1}{1,22Z^*q} \left| \frac{1-q}{2q} \right| \ln \left(\left| \frac{1+q}{1-q} \right| + 1 \right) \quad (2)$$

i

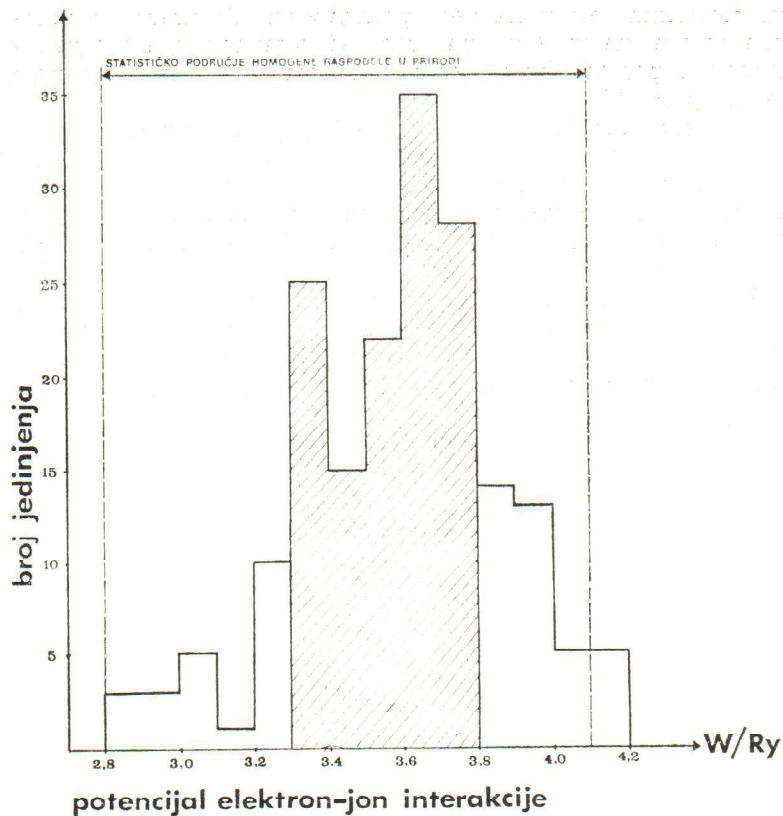
$$Z^* = \frac{\sum n_i Z_i^*}{N} \quad (3)$$

U izrazu (3) n_i predstavlja broj atoma i -te komponente u datom molekulu, Z_i^* — broj elektrona u poslednjoj nepopunjenoj ljusci i -te komponente, a N je ukupan broj atoma u molekulu. U gornjim izrazima veličina q predstavlja promenu impulsa valentnog elektrona pri interakciji sa potencijalom jona, a funkcija $\varepsilon(q)$ opisuje zasenjenje ovog potencijala valentnim elektronima u datom molekulu.

Kao krajnji parametar preko koga je vršena analiza, korišćena je srednja vrednost potencijala iz izraza (1), koja je računata na sledeći način:

$$\bar{W} = \frac{1}{0,95} \int_{0,05}^1 W^0(q) dq \quad (4)$$

Korišćenjem ovih matematičkih izraza obradili smo niz organskih jedinjenja za koja je pokazano da na eksperimentalnim životinjama i ljudima ispoljavaju kancerogenu aktivnost (1). Pri ovom postupku našli smo da jedinjenja koja pokazuju izraženu kancerogenu aktivnost imaju karakteristične vrednosti srednjeg potencijala elektron-jon interakcije, koji je iznosio između 3,25 i 3,80 Ry (Ry je jedinica za energiju i iznosi 2,180 aJ). Raspodela ovih jedinjenja u odnosu na vrednosti potencijala prikazana je na slici 1. Iz dijagrama je moguće zapaziti da je gustina raspodele ovih jedinjenja nađena u domenu vrednosti srednjeg potencijala elektron-jon interakcije između 3,25 i 3,80 Ry, četiri puta veća

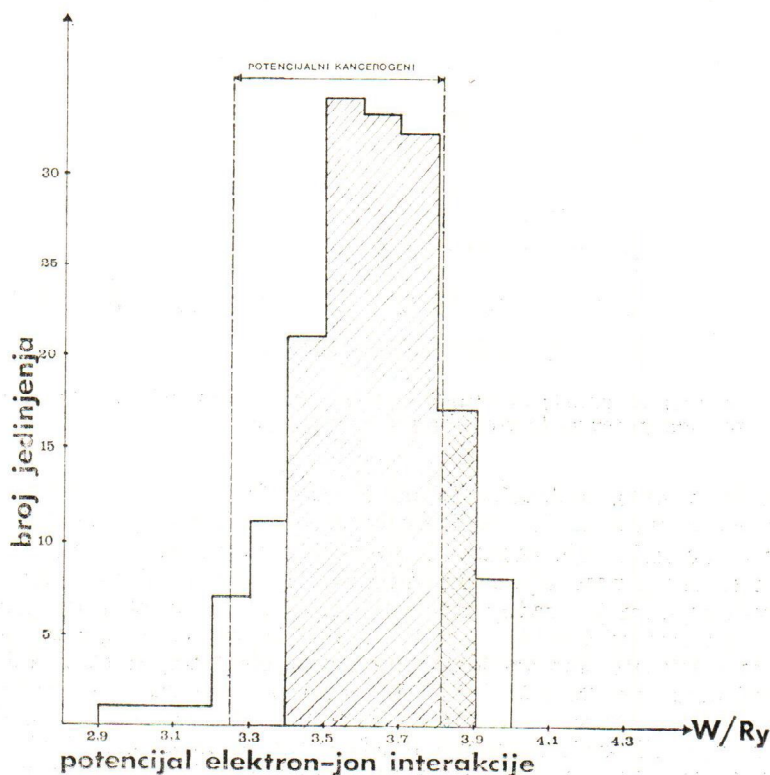


Sl. 1. Gustina raspodele latentnih kancerogenih jedinjenja u odnosu na kriterijum potencijala elektron-jon interakcije

nego izvan ovog područja. Takođe je utvrđeno na slučajnom uzorku koji je obuhvatio preko 5 000 jedinjenja (5) da ne postoji bilo kakvo značajno nagomilavanje organskih jedinjenja u prirodi u domenu vrednosti srednjeg potencijala između 2,84 i 4,10 Ry (7). Broj jedinjenja u prirodi koja imaju srednji potencijal elektron-jon interakcije manji od 2,84 Ry i veći od 4,10 Ry je veoma mali. Na osnovu ovog rezultata moglo se zaključiti: ako vrednost potencijala elektron-jon interakcije leži u području između 3,25 i 3,80 Ry, tada odgovarajuće jedinjenje ima četiri puta veću verovatnoću da bude kancerogeno od nekog drugog jedinjenja čiji srednji potencijal leži izvan pomenutog područja. Ovaj rezultat se pokazao kao veoma pogodan preselektivni kriterijum koji može biti od velike koristi kada iz velikog broja jedinjenja treba izdvojiti nekoliko onih koja će biti podvrgnuta složenim, dugotrajnim i sku-

pim biološkim testovima veće pouzdanosti. Testiranje organskih materija na ovaj način je veoma brzo, jednostavno i ima neograničene mogućnosti u pogledu broja jedinjenja koja se u datom vremenu mogu analizirati (8—10).

Cilj našeg rada bio je da poznata hemijska jedinjenja koja se koriste kao pesticidi, herbicidi, baktericidi i fungicidi analiziramo sa stanovišta njihovog srednjeg potencijala elektron-jon interakcije u cilju otkrivanja njihove eventualne latentne kancerogene aktivnosti. U ovu svrhu urađen je test za 166 insekticida (11). Rezultati ovih ispitivanja prikazani su na slici 2. Kao što se može zapaziti sa ovog dijagrama, najveći broj ispitanih jedinjenja nalazi se u području vrednosti srednjeg potencijala elektron-jon interakcije koji iznosi između 3,40 i 3,90 Ry. U ovom domenu gustina raspodele pesticida osam puta je veća nego izvan ovog područja. Ovo je veoma važan podatak koji, ako se



Sl. 2. Gustina raspodele insekticida u odnosu na kriterijum potencijala elektron-jon interakcije

uzme u obzir homogena raspodela jedinjenja u prirodi u području između 2,84 i 4,10 Ry, i može biti od velike koristi pri sintezi novih insekticida. Međutim, očigledno je da ovaj kriterijum nije dovoljan, ali se efikasno može kombinovati sa strukturnim kriterijumom koji se danas u ovu svrhu isključivo i koristi, a koji takođe sam nije dovoljan da obezbedi efikasan izbor novih biološki aktivnih jedinjenja. Ako uporedimo dva jedinjenja bliskih strukturnih karakteristika od kojih jedno ima vrednost srednjeg potencijala elektron-jon interakcije u području između 3,40 i 3,90 Ry, a drugo izvan ovog područja, onda je verovatnoća da prvo jedinjenje poseduje insekticidna svojstva osam puta veća nego da se to desi u slučaju drugog jedinjenja.

Pored toga, kombinovanjem ovih rezultata sa prethodno utvrđenom korelacijom između srednje vrednosti potencijala elektron-jon interakcije i latentne kancerogenosti organskih jedinjenja moguće je još u procesu kreiranja novih insekticida izvršiti preselektivno izdvajanje onih jedinjenja kod kojih je znatno smanjena verovatnoća da pored insekticidnog imaju i kancerogeno dejstvo. Na slici 2. označeno je područje potencijalnih kancerogena. Kao što se iz ovog dijagrama vidi, kod jedinjenja u uskom području vrednosti potencijala između 3,80 i 3,90 Ry nalaze se jedinjenja kod kojih je osam puta veća verovatnoća za insekticidno delovanje i četiri puta manja za kancerogeno delovanje u odnosu na jedinjenja čije vrednosti potencijala elektron-jon interakcije leže van ovog područja. Značaj ovog rezultata posebno dolazi do izražaja ako se ima u vidu kancerogena aktivnost koja je eksperimentalno utvrđena na velikom broju insekticida koji se nalaze u širokoj upotrebi. Radi ilustracije na tablici 1. date su neke formulacije pesticida koje sadrže supstancije čija je kancerogena aktivnost bila dokazana na eksperimentalnim životinjama od strane Internacionalne agencije za istraživanje raka (IARC) (1) a koje se nalaze u prometu i u našoj zemlji.

Pored insekticida za ovaj rad ispitana su i 253 jedinjenja iz grupe baktericida i fungicida (11). Ovi rezultati su prikazani na slici 3. Rezultati istraživanja su pokazali da od ukupnog navedenog broja ovih jedinjenja, njih 196. ima vrednost srednjeg potencijala elektron-jon interakcije u području između 3,50 i 4,00 Ry. Ako posmatramo raspodelu jedinjenja po gustini, ona je u ovom domenu šest puta veća od gustina izvan ovog područja. To znači da će od dva jedinjenja bliskih strukturnih karakteristika biti šest puta veća verovatnoća za izraženu biološku aktivnost kod onog jedinjenja čiji srednji potencijal leži u domenu između 3,50 i 4,00 Ry, nego kod jedinjenja čiji srednji potencijal leži izvan ovoga područja.

Ako ovaj rezultat povežemo sa kriterijumom o potencijalnoj kancerogenosti; tada možemo zaključiti da se u području vrednosti srednjeg potencijala elektron-jon interakcije između 3,80 i 4,00 Ry nalaze jedinjenja kod kojih se može očekivati pesticidno dejstvo sa verovatnoćom

Tablica 1.

Klasifikacija supstanci po stepenu kancerogenosti za čovjeka prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka iz Liona (1)

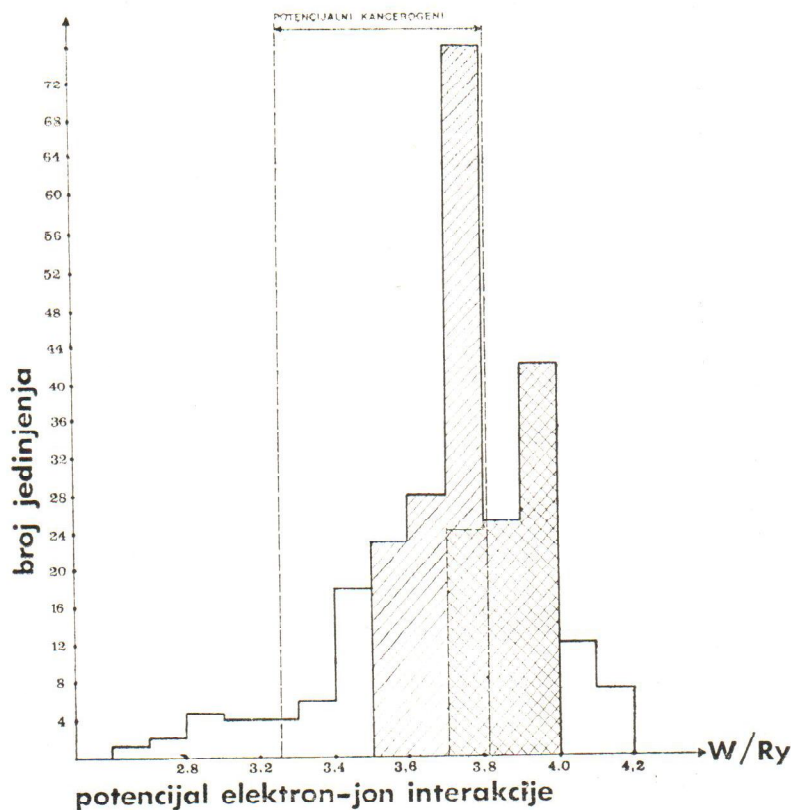
Supstanca	Potencijal (Ry)	Kancerogenost
Akilonitril	3,62	2
Aflatoksini	3,85—3,96	2
4-aminobifenil	3,49	1
Amitrol (aminotriazol)	3,86	2
Auramin	3,38	2
Benzen	3,34	1
Benzidin	3,51	1
N,N-Bis (2-chloroetil)-2-naftilamin	3,29	1
Bis-(hlormetil)etar	3,08	1
Ugljenik-tetrahlorid	1,92	2
Hlorambucil	3,32	2
Ciklofosamid	3,32	2
Dietilstilbestrol	3,43	1
Dimetilkarbonilhlorid	3,34	2
Dimetilsulfat	3,94	2
Etilenoksid	3,40	2
Melfalan	3,38	1
Mustard-gas	2,99	1
2-Naftilamin	3,51	1
Oksimetolon	3,20	2
Fenacetin	3,54	2
Polihlorni bifenili	3,46	2
Benzpiren	3,65	1
Tiotepa	3,51	2
Vinilhlorid	2,84	1

grupa 1 — supstance čija je kancerogenost za čoveka dokazana

grupa 2 — supstance koje su sa velikom verovatnoćom kancerogene za čoveka

šest puta većom nego u slučaju jedinjenja sa srednjim potencijalom izvan ovog područja, a da je pri tome verovatnoća za njihovo kancerogeno dejstvo četiri puta manja u odnosu na jedinjenja čiji srednji potencijal leži između 3,50 i 3,80 Ry.

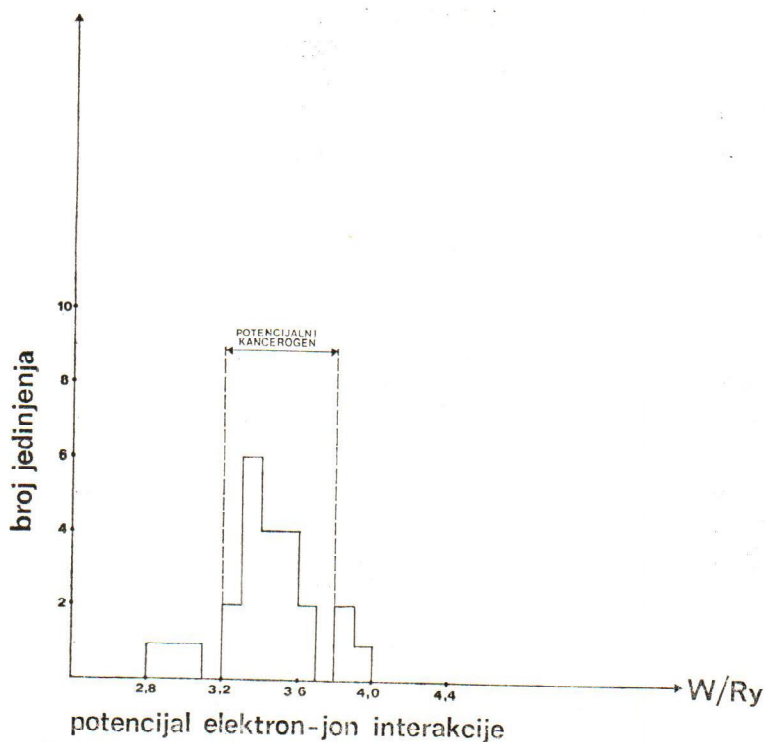
Interesantno je pogledati kako se u ovaj kriterijum uklapa grupa tipičnih kancerogenih pesticida: hlor-dibenzodoksina i hlor-dibenzofurana. Na slici 3. naznačeno je područje u kome se nalaze srednje vrednosti potencijala ovih agenasa, a ono obuhvata oblast između 3,70 i 3,80 Ry, i prethodno izvedeni zaključci u njihovom slučaju u potpunosti važe.



Sl. 3. Gustina raspodele fungicida i baktericida u odnosu na kriterijum potencijala elektron-jon interakcije

Ako se na isti način obrade jedinjenja navedena u tablici 1, dobija se gustina raspodele koja je prikazana na slici 4. Kao što se iz dijagrama može zaključiti najveći broj jedinjenja nalazi se u području potencijalnih kancerogena, što je u skladu sa podacima iz tablice 1.

Na prethodna dva primera pokazano je na koji način informacija o vrednosti potencijala elektron-jon interakcije može da se iskoristi pri kreiranju novih pesticida kod kojih bi postojala manja verovatnoća za eventualnu istovremenu kancerogenu aktivnost. Na kraju želimo još jednom da istaknemo da ovaj kriterijum ne može u potpunosti isključiti promašaje u predviđanju, ali zato može znatno smanjiti njihov broj. Pri tome treba imati na umu da se preselekcija mora vršiti u kombinaciji sa drugim relevantnim kriterijumima, u prvom redu uzimajući u obzir strukturne i druge karakteristike pojedinih jedinjenja. Danas je



Sl. 4. Grafička obrada podataka navedenih u tablici 1

opšte poznato da se parametar hemijske strukture uveliko koristi pri sintezi novih hemijskih jedinjenja u cilju definisanja njihove biološke aktivnosti. Ali sam po sebi i ovaj parametar nije dovoljan. To najbolje ilustruje primer citostatika. Polazeći samo od podatka o strukturi poznatih citostatika pri izboru novih jedinjenja, u Američkom nacionalnom institutu za rak ispituje se godišnje oko 50 000 jedinjenja od kojih se dobije samo desetak aktivnih citostatika (12). Potreba za istraživanjem ovolikog broja jedinjenja smanjila bi se oko četiri puta ako bi se koristio kriterijum baziran na srednjem potencijalu elektron-jon interakcije (10).

Literatura

1. IARC Monographs: Evolution of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1972—1980.
2. Montesano, R., Tomatis, L.: Cancer Res. **37** (1977) 310.
3. Boyland, E.: Prog. Exp. Tumor Res., **11** (1969) 22.
4. Haddow, A.: UICC Monograph, **9** (1967) 111.
5. Index Merck, E. Merck, A. G., Darmstadt, 1961.
6. Higginson, J.: Cn. Cancer Conf., **8** (1968) 40.
7. Veljković, V.: A Theoretical Approach to the Preselection of Carcinogens and Chemical Carcinogenesis, Gordon and Breach, New York, 1980.
8. Veljković, V., Lalović, D. I.: Cancer Biochem. Biophys., **1** (1975) 295.
9. Veljković, V., Lalović, D. I.: Experientia, **33** (1977) 1228.
10. Veljković, V., Ajdačić, V.: Experientia, **34** (1978) 639.
11. Büchel, K.: Pflanzenschutz und Schödlingsvä-Kompfungsmittel, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977.
12. Blohin, M. H., Zuhrod, C. G.: Sistema sozdanije protivoopuholevih preparatov v SSSR i SSA, Medicina, Moskva, 1977.

Summary

THEORETICAL POSSIBILITIES OF PREDICTING SOME HARMFUL EFFECTS OF DIFFERENT CHEMICALS ON MAMMALS BY USING A PHYSICAL EXPRESSION

The correlation between the mean potential of the electron-ion interaction and the pesticidal, bactericidal and fungicidal properties of some chemicals was investigated. The chemical structure of the compounds was a basis for predicting possible harmful effects on mammals. In order to prove the usefulness of these calculations the authors compared own results with the data on chemical carcinogenesis in experimental animals of the International Agency for Research on Cancer in Lyon. The method can also be used for predicting beneficial effects of some new chemicals and identifying compounds with a greater biological activity. The preliminary results obtained with this method are valuable and can serve for planning more extensive research of chemical hazards in experimental animals.

The »Boris Kidrič« Institute,
and Military Medical Academy, Belgrade

Received for publication
October 6, 1980.