

پیشگویی شیمی از توپولوژی مولکولی

دنيس روورای

روشهای متکی بر توپولوژی مولکولها- الگوهای هندسی به هم پیوستن اتمها- با نادیده گرفتن شکل سه بعدی مولکولها، گستره وسیعی از خواص آنها را پیشگویی می کند.

۱. طرح مسئله

تاکنون، شیمیادانها به سنتز و سنجش دست کم برخی از خواص بیش از هفت میلیون مولکول گوناگون توفیق یافته اند. مبانی عظیم داده‌هایی که شامل این خزینه اطلاعات باشد می‌تواند مورد استفاده شیمیادان پژوهشگر قرار گیرد و تقریباً شناختی آنی درباره هر مولکولی که تاکنون تهیه شده است فراهم آورد. اکنون سؤال این است که آیا راهی وجود دارد که از این گنجینه عظیم دانش استفاده کاملتری بشود؟ آیا، مثلاً، با استفاده از این داده‌ها، می‌توان خواص مواد شیمیایی را حتی پیش از سنتز آنها - یعنی پیش از آنکه مولکولهایی از آن مواد وجود فیزیکی پیدا کنند - پیشگویی کرد؟ چشم انداز چنین پیشگویی‌هایی، همواره آرزویی سراب گونه برای شیمیادانها بوده است. امروزه، در پرتو استفاده از اسلوبی جدید، این آرزو تحقق پیدا کرده است. این اسلوب با آنکه در مراحل اولیه تکوین خود قرار دارد، می‌تواند مدعی موفقیت‌های برجسته در گستره وسیعی از کاربردها باشد. هسته اصلی اسلوب جدید توپولوژی مولکولهای منفرد است: منظور از توپولوژی مولکولهای منفرد الگویی از پیوند میان اتمهای هر مولکول است که معماری نهایی آن مولکول را معین می‌کند.

در تحلیلهای توپولوژیکی، شکل سه بعدی واقعی مولکول، ماهیت و طول پیوندهای شیمیایی میان اتمها، زاویه میان پیوندها (و گاهی، حتی نوع اتمهای پدید آورنده مولکول) اهمیتی ندارند. آنچه اهمیت دارد ملاحظاتی از این قبیل است که در يك مولکول چند اتم وجود دارد، هر اتم در درون مولکول به چند اتم دیگر پیوسته است، آیا از پیوستن اتمها به یکدیگر يك راست زنجیر تنها، يك راست زنجیر با چند شاخه، يك حلقه (یا چند حلقه) یا ترکیبی از حلقه‌ها، راست زنجیرها و شاخه‌ها حاصل می‌شود.

مهمترین ابزارهای روش توپولوژیکی پیشگویی شیمیایی را شاخص (اندیس) می‌نامند. این شاخصها از طریق محاسبه‌ها، یا اقداماتی که برای تبدیل ساختار توپولوژیکی مولکول به يك عدد مشخص و یگانه به عمل می‌آید، حاصل می‌شوند. مثلاً، يك شاخص

ممکن است حاصل جمع تعداد کل حلقه‌های موجود در يك مولکول یا تعداد اتمهایی باشد که به سه یا چند اتم دیگر متصل شده‌اند. گام نخست در انجام پیشگویی شیمیایی بر اساس توپولوژی مولکولی، به کار گرفتن نوعی شاخص در مورد تعداد نسبتاً کمی از مولکولهای کاملاً شناخته شده است. به طور کلی، ارزش شاخص (یعنی، عددی که با شیوه خاصی از تحلیل مولکول به دست آمده) از مولکولی به مولکول دیگر، متفاوت خواهد بود. گام بعدی، ترسیم نموداری است که بر روی يك محور آن، ارزش شاخص مولکولها و بر روی محور دیگر، یکی از خواص شیمیایی آنها، مثلاً نقطه جوش آن مولکولها را رسم کرده باشیم. در این نمودار، هر مولکول بایک نقطه مشخص می‌شود. در صورتی که بتوان از مجموعه نقطه‌های تشکیل دهنده نمودار، يك خط معقول عبور داد، آن خط می‌تواند پایه‌ای برای پیشگویی باشد. زیرا، میان شاخص و ویژگی شیمیایی مورد نظر، رابطه برقرار نموده است. چنین خطی نشان می‌دهد که مثلاً مولکولی با فلان شاخص، چه دمای جوشی می‌تواند داشته باشد. با این شیوه، خواص مولکولهای شناخته شده، به عنوان ابزاری برای پیشگویی خواص مولکولهایی که هنوز وجود ندارند، به کار می‌آیند. کلید استفاده از این روش، دستیابی به شاخصی است که با خاصیت شیمیایی مورد بررسی بهترین همبستگی را دارا باشد.

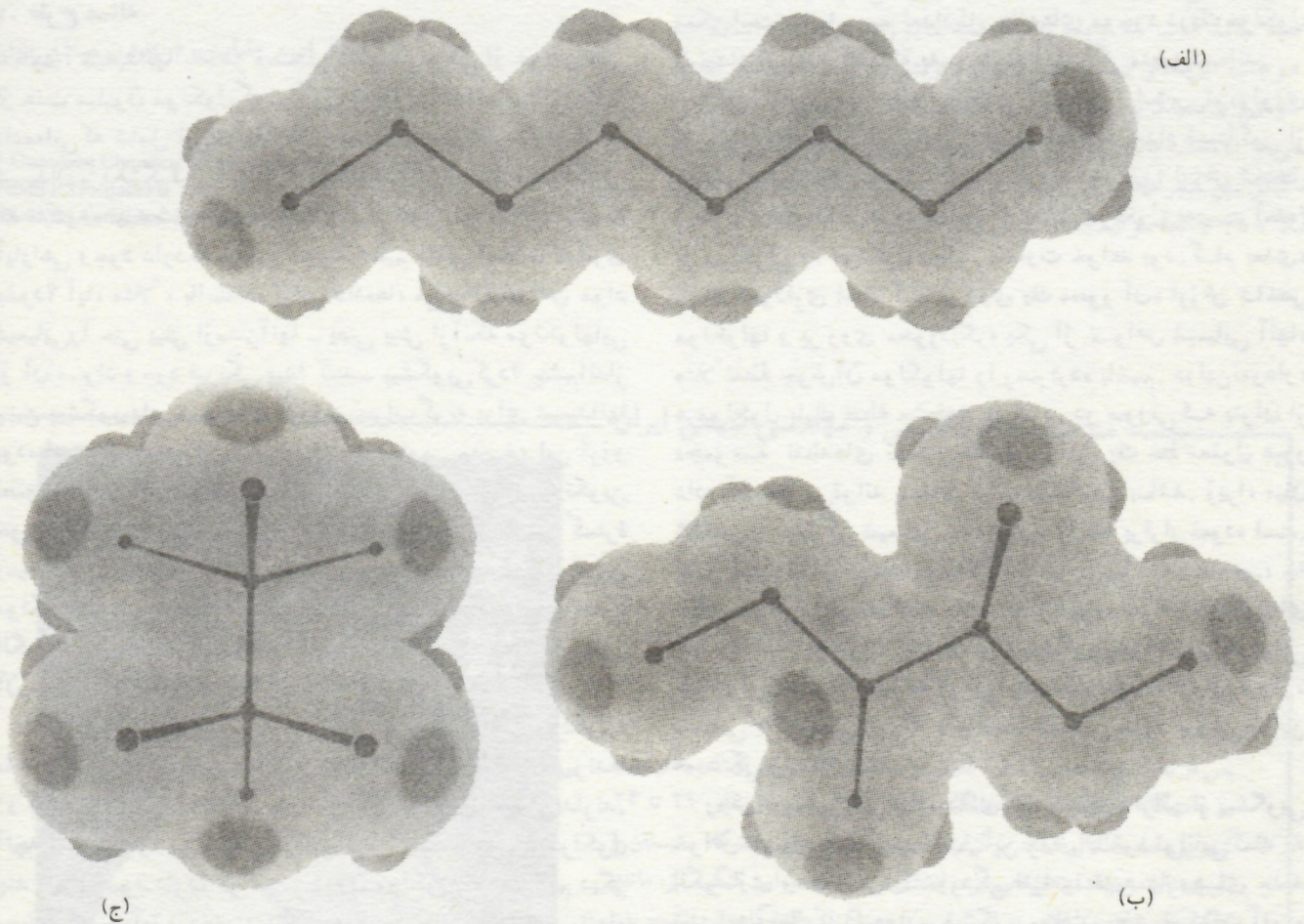
روش توپولوژیکی، کاربردهای گسترده‌تری، فراتر از پیشگویی خواص شیمیایی پیدا کرده است. این روش بالقوه توانایی کمک به الگوسازی و مهار کردن خوردگی فلزات، تهیه داروهای جدید بی‌هوشی و فعال کننده روان، پیشگویی میزان پخش ترکیبات آلوده کننده محیط زیست و صدمه‌های ناشی از پخش آنها، تخمین میزان سرطان زایی ترکیبات شیمیایی معین و حتی در تهیه نوشابه‌ای با طعم مناسب، را دارد. این نکته که روش توپولوژیکی می‌تواند در تمام این عرصه‌ها به کار گرفته شود، امری اثبات شده است. تنها پرسش باقی مانده این است که بهره‌وری از توانایی کامل این روش چه مدت به درازا خواهد کشید.

۲. تاریخچه پیشگویی خواص مولکولها

در گذشته، دو رهیافت عمده برای پیشگویی خواص مولکولهای سنتز نشده وجود داشته است. رهیافت نخست، شامل تعیین ساختار دقیق مولکول (مختصات فضایی تمام اتمهای تشکیل دهنده مولکول) و اعمال قاعده‌های کوانتوم مکانیکی بر این ساختار و تعیین شکل و انرژی ابرهای الکترونی آن می‌باشد، که از این طریق بسیاری از خواص مولکول قابل استخراج است. در این مورد طرز کار پرحمت است و معمولاً، چند ساعت از وقت یک کامپیوتر بزرگ را خواهد گرفت. افزون بر این، نتایج حاصل، تنها در مورد مولکول مورد بررسی به کار می‌آید و نمی‌توان انتظار داشت که این نتایج برای مولکولهای مشابه مفید باشد.

رهیافت دوم، که بسیار آسانتر است، شامل تعیین خواص اجزای اصلی تشکیل دهنده مولکولها و سپس ترکیب خواص این اجزاء است به گونه‌ای که با ساخت مولکول مورد نظر بستگی داشته باشد. خواص هر یک از این اجزاء معمولاً با تحلیل مجموعه‌ای از مولکولها که با مولکول مورد نظر مشابهت دارند، معین می‌شود.

در هر دو رهیافت منظور مرتبط ساختن یک مفهوم نسبتاً نامشخص از ساختار کلی به رفتار مولکولی دقیقاً مشخص شده است. اسلوب توپولوژیکی جدید بر این فرض استوار است که ساختار مولکولی را می‌توان به طور دقیق با زبان ریاضی بیان کرد و آن پارامترهای مولکولی را که از طریق ریاضی معین شده‌اند، می‌توان با آن خواص مولکولی که از راه آزمایش مورد سنجش قرار گرفته‌اند، به هم مربوط ساخت. در اینجا، نیازی به تلاش برای پیدا کردن خواص شیمیایی از ساختارهای فیزیکی به کمک اصول بنیادی نیست. تنها کافی است که راهی برای نسبت دادن اعداد به مولکولها انتخاب کنیم و سپس آن اعداد را با مبناهای داده‌های وسیع خواص شیمیایی شناخته شده مربوط سازیم. البته، پیدا کردن همبستگی کامل ممکن نیست؛ زیرا، گرچه پارامترهای ریاضی را می‌توان به دقت تعیین کرد، نتایج تجربی، معمولاً، با مقداری خطا همراه است. با وجود این، اگر داده‌های تجربی تا حد معقول قابل اعتماد باشند، یافتن همبستگیهای خوب امکان‌پذیر است.



شکل ۱

مولکولهای هیدروکربن می‌توانند شکلهای کاملاً متفاوتی به خود بگیرند حتی هنگامی که حجمهای تقریباً یکسان دارا هستند. اسلوبهای توپولوژیکی برای پیشگویی رفتار شیمیایی مولکولها به جنبه‌های مشخصی از ساختار مولکولی توجه دارد: الگوهای پیوندهای متقابل میان اتمهای آن. در تحلیل توپولوژیکی مولکولها، از خصیصه‌هایی نظیر شکل سه بعدی آنها و زاویه میان پیوندها چشم‌پوشی می‌شود؛ آنچه اهمیت دارد ملاحظاتی از این قبیل است که هر اتم به چند اتم دیگر پیوسته است، به هم پیوستن اتمها یک ساختار راست زنجیر شاخه‌دار

و یا حلقه‌ای پدید آورده است؛ گرچه به نظر می‌رسد که تحلیل توپولوژیکی ملاحظات مهم ساختاری را نادیده می‌گیرد، ثابت کرده است که در پیشگویی پدیده‌های گوناگونی از نقطه‌جوش مواد گوناگون تا شیوه بخش برخی مواد آلوده کننده در محیط، بسیار توانمند بوده است. مولکولهایی که در این شکل نشان داده شده‌اند، به ترتیب، نرمال اکتان (الف) ۳، ۴-دی متیل هگزان (ب)، ۲، ۳، ۴-تترامتیل بوتان (ج) هستند. آنها شامل اتمهای هیدروژن (مشکی) و کربن (خاکستری) هستند.

۳. بررسی توپولوژی مولکولها

تحلیل توپولوژی مولکولها، با نموداری آغاز می‌شود که در آن اتمهای مولکول به صورت نقطه‌ها و پیوندهای میان آنها، به صورت خطهای راست، رسم شده باشند. طول هر یک از خطها و اندازه زاویه میان آنها اهمیتی ندارد؛ وجود ارتباط (پیوند) میان آنها اهمیت دارد، نه ماهیت آن ارتباط (گرچه فقدان اطلاعات مربوط به طول نسبی و جهتگیری پیوندها ممکن است زیان آور به نظر برسد، اما معمولاً در عمل، معلوم می‌شود که این اطلاعات اهمیتی بسیار کمتر از آنچه که تصور می‌شود، دارند). این گونه نمودارها را «گراف شیمیایی» می‌نامند.

گراف، نمایش دهنده ساختار به شیوه‌ای انتزاعی است، که بیش از یک سده پیش توسط ریاضیدانی به نام آرتور کایلی بررسی شد. امروزه، این نظریه، موضوع شاخه‌ای از دانش ریاضی به نام نظریه گراف است. در این نظریه، معمولاً، نقطه را رأس و خط را لبه می‌نامند. گرافهای شیمیایی، ابزار اصلی کاربرد اسلوب انتزاعی نظریه گراف برای بررسی مسائل ویژه شیمی هستند. (در گرافهای شیمیایی، از اتمهای هیدروژن صرف‌نظر می‌شود زیرا این اتمها، معمولاً، در تعیین ساختار مولکولی نقش اساسی ندارند).

پس از آنکه گراف شیمیایی یک مولکول ترسیم شد، استخراج شاخص توپولوژیکی برای آن گراف و بنا بر این به دست آوردن عددی که مشخص کننده آن باشد، کاری ساده است، شیوه ترسیم و نشانه گذاری گراف هر چه باشد، عدد مذکور برای یک مولکول معین، مقدار ثابتی است. چنین عددی را ریاضیدانان پایای گراف می‌خوانند. یکی از قدیمترین پایاهای گراف یا شاخصهای توپولوژیکی که مورد توجه شیمیدانها بوده، از دیدگاه ریاضیدانان، شمار رأسها و از دیدگاه شیمیدانها، شمار اتمهای کربن است. این شاخص، از نظر ریاضی، عبارت است از تعداد رأسهای موجود در گراف و در مورد یک مولکول هیدروکربن (مولکولی که شامل اتمهای کربن و هیدروژن است) شمار اتمهای کربن است. شیمیدانها، برای مدتی بیش از یک قرن، شمار اتمهای کربن را به منظور تکیه بر نوعی همبستگیها میان آن و خواص شیمیایی مولکولها، مورد استفاده قرار داده‌اند، بدون آنکه متوجه باشند که از یک شاخص ساده توپولوژیکی استفاده می‌کنند. شمار اتمهای کربن، یک شاخص مناسب برای بررسی مولکولهای راست‌زنجیر است؛ اما، برای مولکولهای شاخه‌دار، که ممکن است، علی‌رغم دارا بودن تعداد مساوی اتم کربن، دارای پیکربندیهای گوناگون باشند، مناسب نیست، چون ممکن است مولکولهای بسیار متفاوتی تعداد اتمهای کربن مساوی داشته باشند، عدد کربن را شاخصی با قدرت تمایز پایین می‌دانند. از این رو، لازم است به فکرایجادشاخصهای دیگری باشیم که از قدرت تمایز میان مولکولهای بی‌شاخه و شاخه‌دار، و همچنین، از قدرت تمایز میان مولکولهای شاخه‌دار متفاوت، برخوردار باشند.

۴. شاخص وینر

نخستین شاخص توپولوژیکی، که توانایی تشخیص «شاخه‌دار بودن» مولکولها را دارا بود، در سال ۱۹۴۷ میلادی به وسیله هاری وینر^۱

از کالج بروکلین آمریکا ارائه شد. اما، تنها در سالهای اخیر بوده است که شیمیدانها به قدرت شگرف این شاخص در پیشگویی خواص شیمیایی مولکولها پی برده‌اند. شاخص وینر بر مفهوم فاصله در نظریه گراف استوار است. فاصله میان هر دو رأس در یک گراف برابر است با تعداد لبه‌هایی که برای طی کوتاهترین مسیر میان آن دو رأس بایستی در گراف مولکول طی شود. شاخص وینر برای یک مولکول برابر است با مجموع فاصله‌های گرافی میان تمام زوج اتمها در مولکول (نمودار شکل ۲ را ببینید).

شاخص وینر برای مولکولهای بزرگ، عددی بزرگ است و از این لحاظ به شاخص عدد کربن شباهت دارد، ولی معیاری از ساختار شاخه‌ای مولکول نیز به دست می‌دهد. این شاخص برای مولکولهای بلند، بزرگ است، و برای مولکولهای جمع و جورتر، کوچک. پس از آنکه وینر شاخص خود را اعلام کرد بسیاری از پژوهشگران متوجه شدند که در انواع ویژه‌ای از هیدروکربنها، میان این شاخص و برخی خواص آنها همچون نقطه جوش، گرانیوزی (ویسکوزیته)، کشش سطحی و ضریب انکسار نور (میزان خمش مسیر شعاع نور هنگام برخورد با ماده) همبستگی شگفت‌انگیزی وجود دارد.

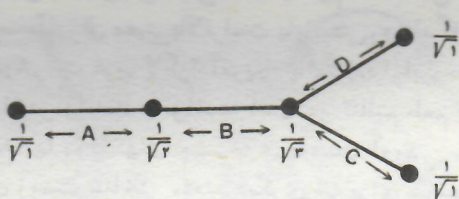
در سالهای اخیر معلوم شده است که دامنه کاربردپذیری شاخص وینر بسیار گسترده است، برای نمونه، در سال ۱۹۷۹ میلادی آونس مکنیان^۱، دانیل بانچف^۲ و وناد ترینایستیک^۳، از انستیتو عالی توپولوژیکی شیمیایی در بلغارستان، نشان دادند که شاخص وینر با انرژی پیوندی الکترونهای مولکولهای پیچیده‌ای از دسته اسپرو (مولکولهایی با دو یا چند حلقه که هر یک در صفحه‌هایی عمود بر یکدیگر قرار دارند و حلقه‌های مجاور در یک رأس مشترکند) و هیدروکربنهای چند حلقه‌ای آروماتیک (هیدروکربنهایی با دو یا چند حلقه شش گوش به هم چسبیده که دست کم در یک لبه مشترکند و همگی در یک صفحه قرار دارند)، همبستگی شگرفی وجود دارد.

این نتیجه بسیار مهمی است زیرا، ترازهای انرژی الکترونیهای پیوندی یک مولکول، تعیین کننده شمار زیادی از رفتارهای شیمیایی مولکول هستند، وجود همبستگی میان شاخص وینر و مولکول و انرژی الکترونیهای پیوندی آن، پیشگویی خواص نظیر رسانایی الکتریکی مولکول، میل ترکیبی الکترونی آن (تمایل آن برای جذب سایر الکترونها و بنابراین تشکیل پیوند با مولکولهایی که الکترونیهای زیادی دارند) و طول موجهای نوری که جذب می‌کند، امکان‌پذیر می‌سازد. بنابراین با گسترش شاخص وینر می‌توان آن را برای پیشگویی پایداری نسبی ترکیبات ناشناخته (مولکولهایی که هنوز سنتز نشده‌اند و در مورد آنها اطلاعات تجربی در دست نداریم) نیز به کاربرد.

کاربرد شاخص وینر، به مولکولهای کوچک محدود نمی‌گردد؛ این شاخص با تغییراتی که در آن داده شده است، برای مولکولهای بسیار بزرگی نظیر بسپارها (مولکولهایی مرکب از واحدهای شبه مولکولی بسیار که همچون حلقه‌های یک زنجیر به هم پیوسته‌اند) و بلورها (جامداتی با ساختار سه بعدی، پدیدآمده از سلولهای واحد یکسان)، به کار گرفته شده است. صورت اولیه شاخص وینر، هنگامی که برای یک زنجیر بلند بسپار بی‌نهایت طویل به کار برده می‌شد،

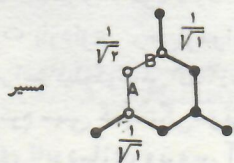
1. Ovens Mekenyan 2. Danial Bonchev 3. Nenad Trinajstic

1. Harry Wiener

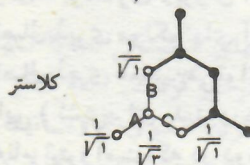


$$\left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_3}\right) +$$

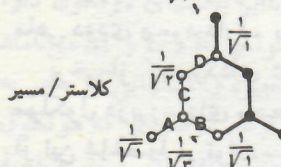
$$\left(\frac{1}{V_3} \times \frac{1}{V_1}\right) + \left(\frac{1}{V_3} \times \frac{1}{V_1}\right) = 2,270$$



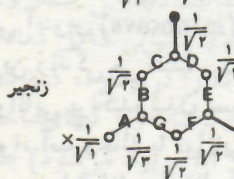
$$\left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_1}\right) = 1,414$$



$$\left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) + \left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) + \left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) = 1,732$$



$$\left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) + \left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) + \left(\frac{1}{V_3} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_1}\right) = 2,270$$



$$\left(\frac{1}{V_1} \times \frac{1}{V_3}\right) + \left(\frac{1}{V_3} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_2}\right) +$$

$$\left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_2}\right) + \left(\frac{1}{V_2} \times \frac{1}{V_3}\right) = 3,394$$

است. در برخی موارد با در نظر گرفتن تکه‌هایی از مولکول می‌توان همبستگی‌های بهتری پیدا کرد. روش‌های محاسبه شاخص‌های اتصال پذیری مولکولی برای چهار سیستم مولکولی نشان داده شده است. گستره کاربرد پذیری شاخص‌های اتصال پذیری مولکولی از تمامی شاخص‌هایی که تاکنون ابداع شده‌اند وسیع‌تر است. برای نمونه، شاخص‌ها دارای کاربردهای بالقوه در ساخت داروهای جدید، در مدل‌سازی سمیت و شیوه پخش مواد آلوده‌کننده محیط و در پیشگویی طعم و بوی مواد جدید می‌باشد.

شکل ۳

شاخص اتصال پذیری مولکولی راندیک به نام میلان راندیک، اکنون در دانشگاه دراک، در مقایسه با شاخص وینر، به ساختار مولکولی توجه بیشتری دارد تا به اندازه مطلق مولکول. هر یک از رأس‌ها دارای یک «درجه» است: تعداد رأس‌های متصل به آن. همین‌طور، هر یک از لبه‌ها دارای یک «ارزش» است: حاصلضرب عکس‌ریشه دوم درجه رأس‌هایی که به وسیله آن به هم پیوند یافته‌اند. شاخص راندیک برای یک مولکول برابر مجموع ارزش‌های تمام لبه‌های مولکول

به‌تازگی شاخص‌های اتصال پذیری مولکولی مهم‌تری پیدا شده‌اند که با خواص گسترده زیست‌شناختی نیز همبستگی دارند. از مدت‌ها پیش معلوم شده بود که بسیاری از پاسخ‌های زیست‌شناختی وقتی به راه می‌افتد که یک مولکول تحریک‌کننده مناسب با گیرنده‌ای که بر سطح سلول جای دارد، پهلو بگیرد. در بسیاری از موارد شکل ویژه مولکولی که عمل تحریک را راه‌اندازی می‌کند آن قدر اهمیت ندارد که حجم و سطح بیرونی آن. شاخص‌های اتصال پذیری مولکولی با حجم و سطح بیرونی مولکول‌ها همبستگی خوبی دارند و بنابراین با توانایی القای پاسخ‌های زیست‌شناختی خاص نیز همبستگی خواهند داشت.

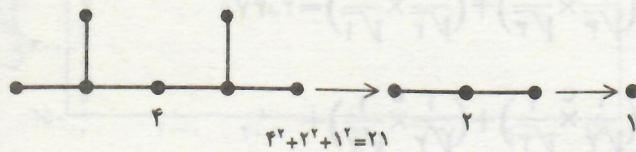
در میان این خواص مولکول‌ها که با شاخص راندیک همبستگی دارند، می‌توان میل به بی‌حس‌کنندگی، تخدیرکنندگی و توهم‌زایی را نام برد. همچنین، یافتن همبستگی میان شاخص اتصال پذیری و بوی ترکیبات شیمیایی ممکن گردیده است، این شاخص می‌تواند معلوم سازد که بوی مولکول به بوی اتر، یا گل، یا کربو کسلیک اسید (جزء اصلی عرق بدن انسان) شباهت دارد. برای پیشگویی

پس از آنکه راندیک شاخص اتصال مولکولی خود را اعلام داشت، پژوهشگران دیگر متوجه شدند که در برخی موارد با تکیه بر اجزاء تشکیل‌دهنده مولکول نتایج ارتباطی بهتری به دست می‌آید. مثلاً، یک خاصیت معین مولکول ممکن است با مجموع شاخص‌های راندیک تمام کلاسترهای (گروه‌های سه اتمی در حول یک اتم مرکزی) مولکول، بهتر همبستگی داشته باشد تا با آن شاخص راندیک که تنها بر ارزش لبه‌های گراف مولکول متکی است. بنابراین، شاخص‌های اتصال‌پذیری جدیدی به وجود آمده‌اند که برای زیر-ساختارهای مولکولی خاصی به کار می‌آیند، زیر ساختارهایی که در تعیین ویژگی‌های رفتاری خاصی اهمیت دارند. بنابراین، شاخص اتصال پذیری مولکولی راندیک، در حقیقت شامل دسته‌ای از شاخص‌هاست که هر کدام در موارد مختلفی کاربرد پذیری دارند.

۶. کاربرد شاخص راندیک

شاخص‌های اتصال پذیری مولکولی با انواع زیادی از خواص فیزیکی، نظیر چگالی، حلالیت در آب و گرمای تبخیر همبستگی دارند.

هنگامی رخ می‌دهد که اتمهای اکسیژن با مولکولهای سوخت، پیش از انجام احتراق در اثر تراکم ترکیب می‌شوند. مولکولهای زنجیری، معمولاً، بیشتر در معرض کوبش هستند تا مولکولهای شاخه‌دار، زیرا، تمام اتمهای موجود در زنجیر ساده در معرض تماس با مولکولهای اکسیژن قرار دارند، در صورتی که در یک مولکول شاخه‌دار، بسیاری از آنها به وسیله شاخه‌های جانبی پوشانیده شده‌اند. چون، میل ضد کوبشی مولکولها عمدتاً به درجه شاخه‌داری آنها بستگی دارد، تلاشهایی برای پیدا کردن همبستگی میان عدد اکتان با شاخصهای استاندارد، نظیر شاخص وینر، که تا حدودی شکل و حجم مولکول را در نظر می‌گیرد، به عمل آمده است. باین شیوه، همبستگیهای نسبتاً خوبی پیدا شده است ولی برخی پژوهشگران به این نتیجه رسیده‌اند که شاخصی که تنها بر شاخه‌دار شدن مولکولها استوار باشد مناسبتر است. در سال ۱۹۷۹ الکساندرو بالابان، از انستیتوی پلی تکنیک بخارست در رومانی، شاخصی پیدا کرد که آنرا «شاخص مرکزی» نامید. این شاخص، همبستگی بسیار خوبی با عدد اکتان مولکولهای هیدروکربن در بنزین دارد.



شکل ۴

شاخص مرکزی بالابان، به نام الکساندرو بالابان از انستیتوی پلی تکنیک بخارست در رومانی، درجه شاخه‌دار بودن مولکول را مشخص می‌سازد. ابتدا، تمام رأسهایی که تنها به یک رأس دیگر متصل شده‌اند، شمرده و از گراف مولکول هرس (زدوده) می‌شوند. شمار رأسهای هرس شده در هر مرحله به توان ۲ می‌رسد و مجموع ارقام حاصل از هر مرحله، شاخص مرکز بالابان را به دست می‌دهد. این فرایند تا جایی تکرار می‌شود تا تمامی رأسها به حساب آیند. حاصل جمع نهایی، شاخص مولکول است.

شاخص مرکزی بالابان با انجام فرایند هرس یا شاخه زنی مکرر بر روی گراف مولکول مورد نظر، به دست می‌آید (شکل ۴ را ببینید). در نخستین هرس تمام رأسهایی که تنها به یک رأس پیوند دارند شمرده شده و کنار گذاشته می‌شوند و گراف جدیدی، بدون آنها رسم می‌شود. تعداد رأسهای هرس شده یا حذف شده در هر مرحله به توان ۲ می‌رسد و این مجذورها با هم جمع می‌شود. این عمل آن قدر تکرار می‌شود تا گراف با هرس مکرر تقلیل یافته به هیچ برسد. حاصل جمع نهایی (یعنی جمع مجذورهای عده رأسهای هرس شده در هر مرحله) شاخص مرکزی بالابان برای آن مولکول است. شاخص ویژه دیگری برای پیشگویی مقدار دوده تولید شده در هنگام سوختن یک مولکول هیدروکربن معین پیدا شده است. یافتن همبستگی میان ساختار مولکولی با تولید دوده، کار دشواری بود. شاخصهای ساده، نظیر عدد کربن (شمار اتمهای کربن)، همبستگی خوبی با مولکولهای متعلق به یک خانواده یعنی با مولکولهایی که ساختارهای مشابه و پیوندهای مشابه دارند نشان می‌دهد. اما این شاخصها برای مقایسه تولید دوده مولکولهایی که متعلق به خانواده‌های متفاوت‌اند، قابل اعتماد نیستند.

طعم تلخ یا شیرین يك مولکول کافی است بدانیم که شاخص اتصال پذیری آن از آستانه ارزش معینی بالاتر است یا پایینتر. رونالد گاردنر پژوهشگری در شرکت هرب لاگر آمریکا، با استفاده از این خاصیت طعم سنجی شاخص راندیک، توانسته است در تنظیم طعم بعضی از انواع نوشیدنیها موفقیت‌های چشمگیری به دست آورد.

کاربردهای زیست شناختی متعدد دیگری نیز برای شاخصهای اتصال پذیری وجود دارد مثلاً معلوم شده است این شاخصها با قدرت بازداری برخی از مواد شیمیایی از تکثیر میکروارگانیزمهایی نظیر استافیلوکوکوس اوده‌آز، استافیلوکوکوس تیپوسا و میکو باکتریوم تودکوم سیس همبستگی خوبی دارد. توانایی برخی ترکیبات شیمیایی برای نابودسازی ویروس آنفلوآنزا* نیز به خوبی با شاخصهای اتصال پذیری مولکولهای آن ترکیبات همبستگی دارد. شاخصهای اتصال پذیری همچنین می‌توانند به مثابه سنجشهای مؤثری از جهش-زایی (کشش برای پدید آوردن جهشهای ژنتیکی) ترکیبات شیمیایی به نام نیتروآمینها که در دود سیگار، کسرو گوشت حاوی نیترات و ماهی دودی وجود دارد، به کار برده شوند.

برخی از کاربردهای شگفت انگیز شاخصهای اتصال پذیری مولکول در بررسیهای محیط زیست صورت گرفته است. با استفاده از این شاخصها می‌توان سمیت بسیاری از ترکیبات را نسبت به ماهی آبنوس (minnows) و سایر ارگانیزمهایی که در آبهای شیرین زندگی می‌کنند، پیشگویی کرد. مهمتر از همه، این شاخصها با توانایی پراکنده شدن بسیاری از مواد آلوده کننده محیط زیست در هوا، آب و خاک با توانایی تراکم آنها در بیکر موجودات زنده و همچنین، با توانایی انتقال آنها از یک محیط طبیعی به محیط دیگر همبستگی خوبی دارند. بررسی تجربی چنین فرایندهایی، معمولاً دشوار و مستلزم هزینه فراوان است. اما، برای انجام پیشگویی بر اساس این شاخصها معمولاً به تجهیزاتی کمی بیش از یک ماشین حساب معمولی نیاز هست. آژانس حفظ محیط زیست آمریکا در صدد برآمده است تا از این شاخصها برای مسائلی از قبیل پیشگویی قدرت سمیت مواد آلوده کننده ناشناخته یا آرایش نشده، استفاده کند.

۷. برخی شاخصهای ویژه

گرچه دامنه کاربرد پذیری شاخصهای وینر و راندیک بسیار گسترده می‌باشد، اما مواردی نیز وجود دارد که این شاخصها همبستگیهای بسیار خوبی به دست نمی‌دهند. در این گونه موارد اغلب امکان ایجاد شاخص ویژه‌ای که در مورد آن مسئله‌ها کاربرد داشته باشد، وجود دارد. در مواردی که عواملی غیر از شکل و اندازه کلی يك مولکول نقش عمده را در تعیین رفتار شیمیایی داشته باشد، بایستی به سراغ چنین شاخصهای ویژه رفت.

از مواردی که نیاز به شاخص ویژه داریم، می‌توان پیشگویی عدد اکتان برای يك سوخت بنزینی را نام برد. عدد اکتان که، معمولاً در شرایط استاندارد و با استفاده از يك موتور آزمایشی تعیین می‌گردد، معیاری برای کارایی احتراق يك سوخت یا تمایل آن سوخت برای عدم انجام «کوبش» است. پدیده کوبش (knock)

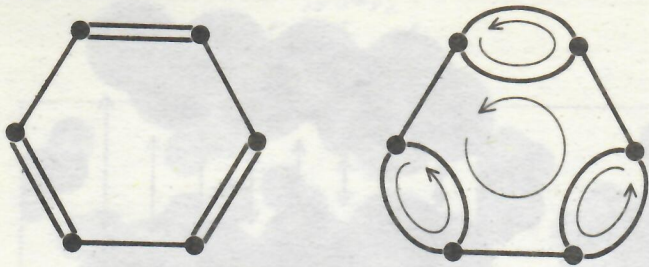
1. Ronald Gardner

2. Harp Lager

Lee strain of B influenza virus *

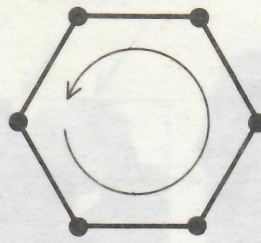
1. Alexandru T. Balaban

چهار حلقه

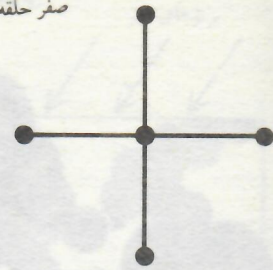


و فور نسبی زنجیرهای باز و حلقه‌های بسته را می‌سند، ضرب شود، شاخصی به دست خواهد داد که با مقدار دوده تولید شده از سوزاندن مولکولهای هیدروکربن همبستگی دارد.

یک حلقه



صفر حلقه



شکل ۵

عدد کمبود هیدروژن، برابر تعداد چرخه‌های مستقل، یا حلقه‌ها و پیوندهای دوگانه در یک مولکول است. هنگامی که عدد کمبود هیدروژن در شاخصی که

زنتیالی برای این محدودیتها و شاخصهای همبستگی تعداد اتمهای کربن و مجذور آنها را در مدل خود در نظر گرفتند. نکته دیگر آن است که بخشهای معینی از هیدروکربن حلقوی آروماتیک در سرطان‌زایی نقش فعالتری نسبت به سایر بخشهای مولکول دارا هستند. این بخشها را نواحی خلیجی و نواحی K و L و M می‌نامند و دست کم، در نخستین مراحل در زنجیره واکنشهایی که منجر به پیدایش سرطان می‌گردد نقش اساسی دارند. در صورتی که مولکول سرطان‌زا باشد ناحیه خلیجی K و M فعالیت شیمیایی بیشتر و ناحیه L فعالیت کمتری دارد. مدل هرندون و زنتیالی شامل معادله‌ای است که چهار شاخص توپولوژیکی ساده را دربردارد، که دو تای آنها به اندازه شکل مولکول و دو تای دیگر نیز به ویژگیهای ساختاری آن (که به نواحی خلیجی K و L و M مربوط می‌شود) بستگی دارند. میان این معادله و سنجشهای تجربی مربوط به سرطان‌زایی، همبستگی شگرفی دیده می‌شود، هرچند که نتایج تجربی خود با عدم قطعیت نسبتاً زیادی همراه است.

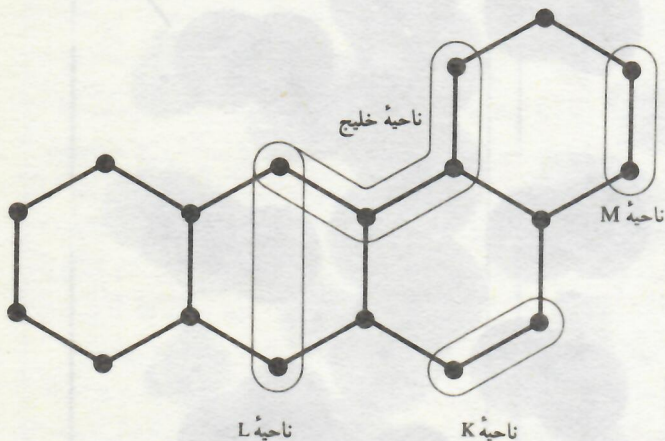
در اوایل سال ۱۹۸۶، میلتون هانسن^۱ و من (نویسنده این مقاله) برای ارائه شاخصی که بتواند تولید دوده هیدروکربنهای یک خانواده را به خانواده دیگر و همچنین، هیدروکربنهای یک خانواده را به هم مربوط سازد، تلاشهایی به عمل آوردیم. به زودی معلوم شد، که این کار مستلزم شاخصی است که بتواند مولکولهای دارای پیوندهای دوگانه یا مولکولهای حلقه‌دار را از سایر مولکولها متمایز سازد. سرانجام با آمیزش دو شاخص ساده‌تر، شاخص جدیدی یافتیم. یکی از آن شاخصهای ساده که به عدد کمبود هیدروژن موسوم است، شمار حلقه‌های مستقل گراف مولکول را به دست می‌دهد (شکل ۵ را ببینید). شاخص دیگری که شاخص اتصال‌پذیری مجموع - میانگین - فاصله خوانده می‌شود و فور نسبی زنجیر باز و حلقه‌ها را در مولکول می‌سنجد. شاخصی را که ما پیدا کردیم، حاصل ضرب این دو شاخص بود. این شاخص یک همبستگی مستقیم الخط تنها برای تولید دوده نزدیک به ۱۰۰ مولکول هیدروکربن را به دست می‌دهد.

۸. توپولوژی مولکولی و سرطان‌زایی

یکی از تلاشهای غرور آفرین پیشگویی توپولوژیکی، تلاش در زمینه پیدا کردن همبستگی میان شاخصهای توپولوژیکی و رفتار سرطان‌زایی مولکولهاست. چون پیدایش سرطان شامل فرایندی چند مرحله است، یک شاخص مناسب باید انعطاف‌پذیری داشته باشد تا نه تنها بر همکنشهای مولکول اصلی بلکه بر همکنشهای مولکولهای تشکیل شده از مولکول اصلی را نیز منعکس نماید. گرچه شاخص اتصال‌پذیری مولکولی رانندگی را می‌توان برای پیشگویی اینکه آیا یک ترکیب خاص سرطان‌زاست یا نه، به کار برد، ولی برای پیشگویی درجه سرطان‌زایی یک مولکول بهترین نتایجی که تا کنون به دست آمده از آن ویلیام هرندون^۲ و لازلوفون زنتیالی^۳ از دانشگاه تگزاس در ال‌پاسو، است. آنان با ابداع ترکیبی ماهرانه از شاخصهای ساده توانستند مدلی برای سرطان‌زایی هیدروکربنهای چند حلقه‌ای آروماتیک پیدا کنند.

از نکته‌های مهم در پیشگویی سرطان‌زایی این مولکولها آن است که اگر اندازه این مولکولها از حد معینی بزرگتر و یا کوچکتر شود خاصیت سرطان‌زایی آنها از میان خواهد رفت. هرندون و

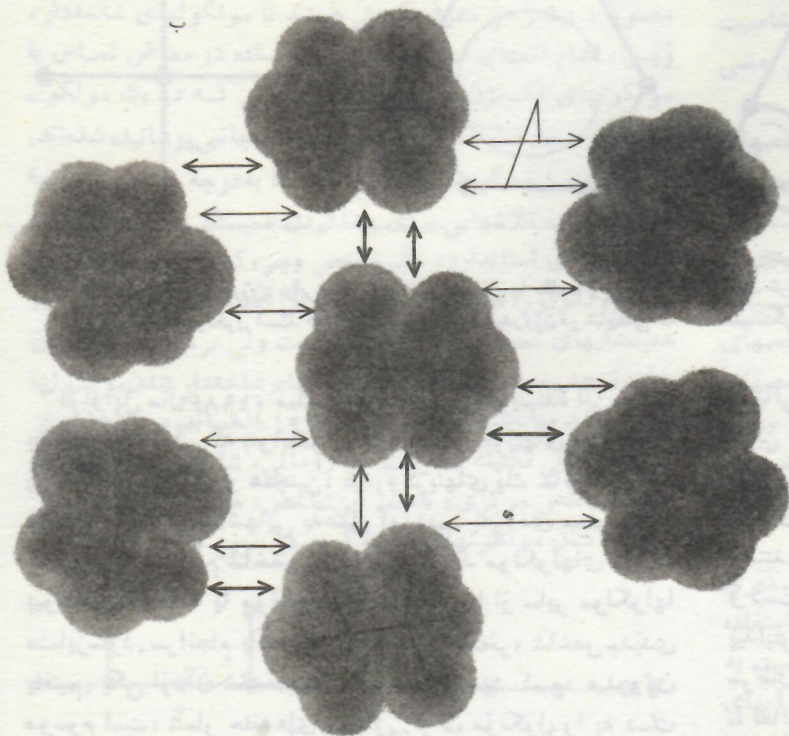
1. Milton P. Hanson
2. William C. Herndon
3. László von Szentpály



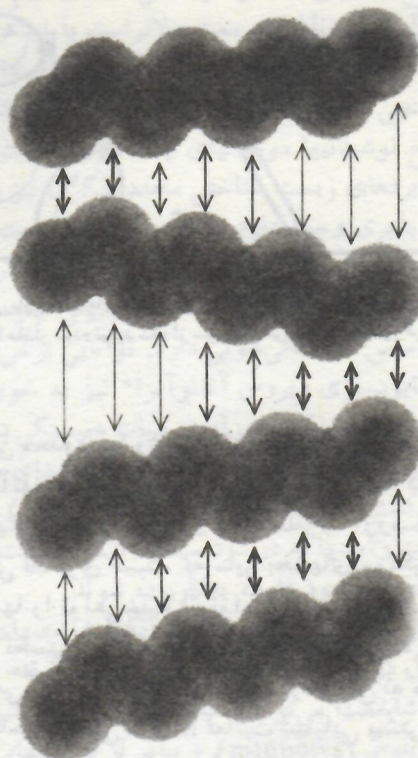
شکل ۶

سرطان‌زایی یک مولکول را می‌توان در برخی موارد، از توپولوژی آن مولکول پیشگویی کرد. در هیدروکربنهای دارای چند حلقه به هم پیوسته، که در یک صفحه قرار دارند، ناحیه‌های معینی که به نواحی خلیج K و L و M مشهورند برای واکنشهای شیمیایی که در طی چندین مرحله منجر به پیدایش سرطان می‌شود نقش اساسی دارند. معادله‌ای که شامل چند شاخص می‌باشد به وسیله ویلیام هرندون و لازلوفون زنتیالی از دانشگاه تگزاس در ال‌پاسو ارزش خصیصه‌های ساختاری قابل تعریف به وسیله این ناحیه‌ها را به حساب می‌آورد، همبستگی به دست آمده، همچنین به اندازه مولکول مورد مطالعه بستگی دارد؛ مولکولهایی که از حد معینی بزرگتر یا کوچکتر باشند، سرطان‌زا نخواهند بود.

نیروهای بین مولکولی

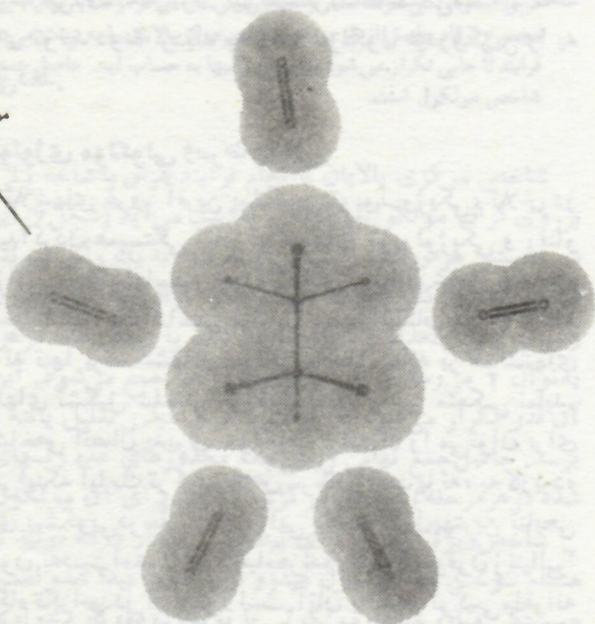


نیروهای بین مولکولی

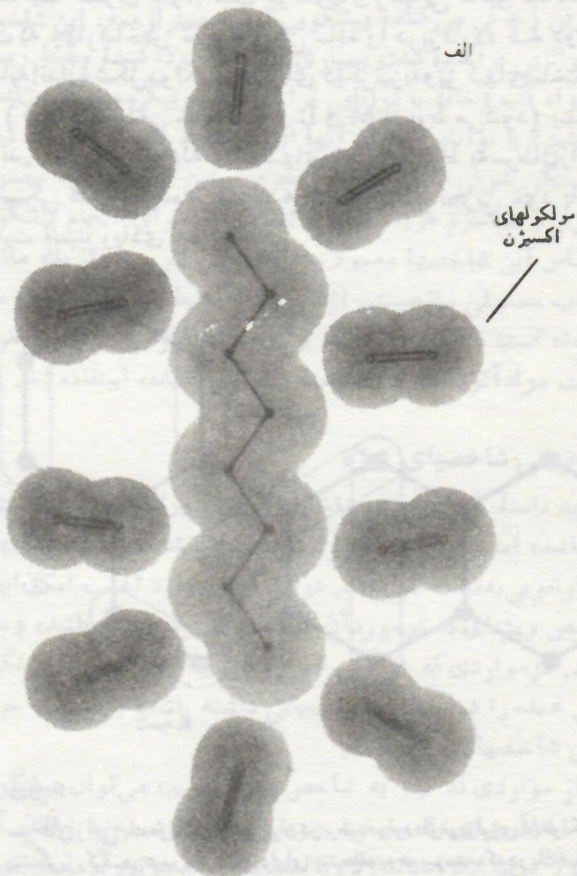


الف

مولکولهای اکسیژن



الف

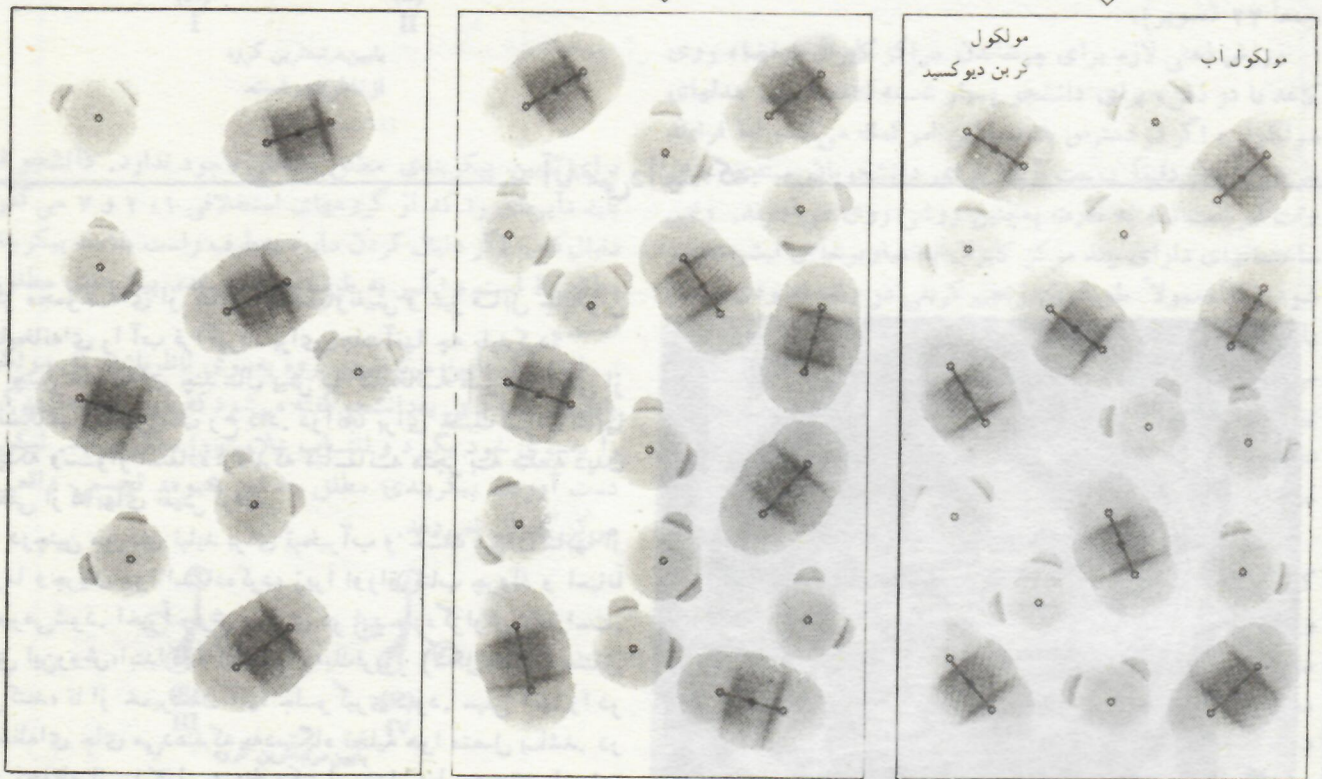
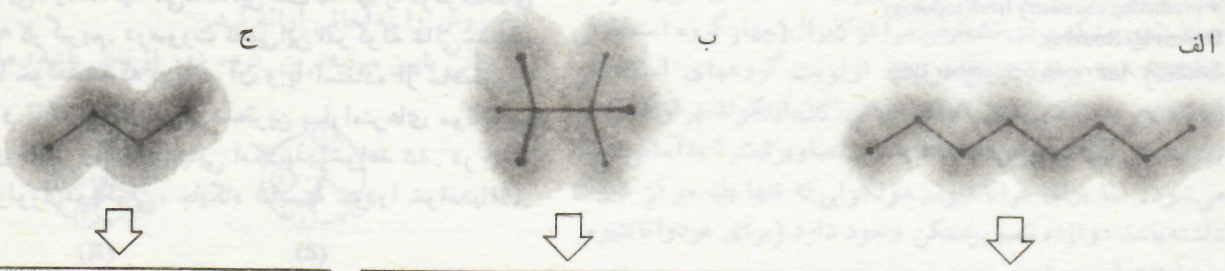
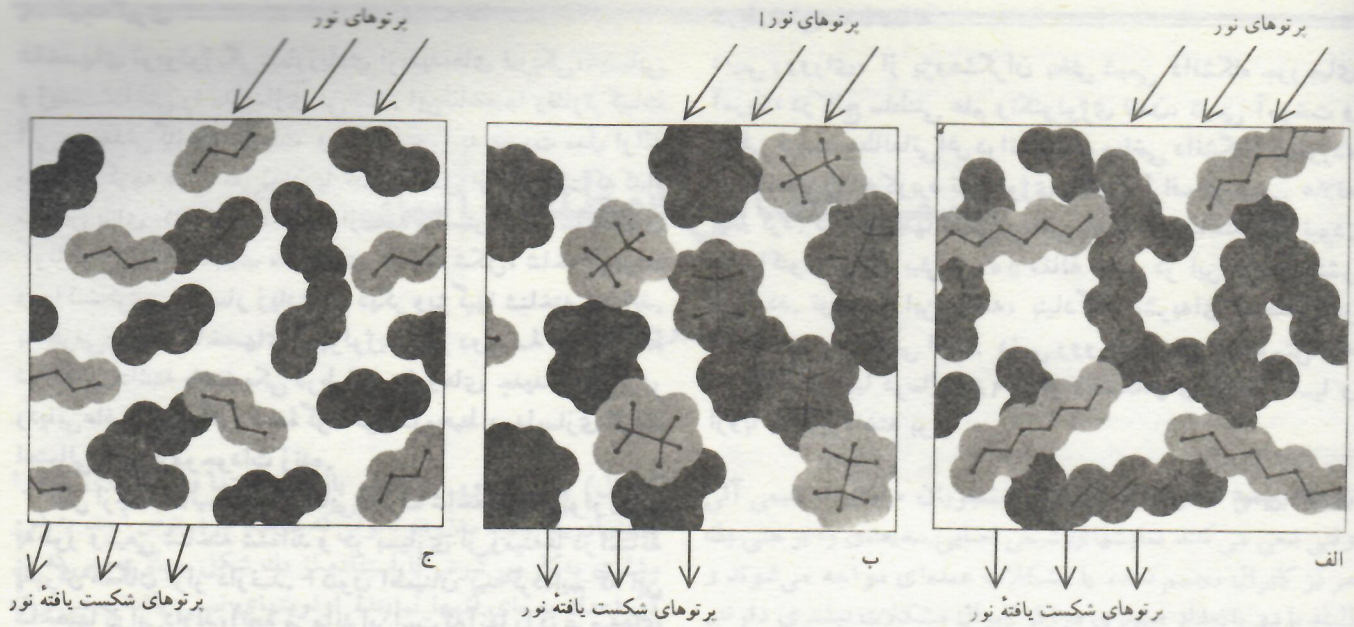


مولکولهای اکسیژن

عدد اکتان یک سوخت (شکل پایین)، معیاری برای ارزیابی عدم کوبش، یا سوختن (ترکیب با اکسیژن) بیش از جرقه احتراق، تحت فشار قرار گرفتن است. در طول مولکولی راست مانند (الف)، مکانهای فراوانی جهت حمله یک مولکول اکسیژن وجود دارد. در مولکول شاخه‌دار (ب) برخی مکانها به وسیله شاخه‌ها پوشانیده شده‌اند و امکان تماس اکسیژن با هیدروکربن کاهش یافته است. مولکولهای شاخه‌دار، خاصیت ضدکوبشی بهتری دارند. شاخصهایی که نسبت به شکل مولکول حساس باشند، با چنین ویژگیهایی همبستگی دارند.

شکل ۷

ویژگیهای متکی به شکل یک مولکول شامل نقطه جوش و عدد اکتان است. نقطه جوش (شکل بالا) به شکل مولکول بستگی دارد. زیرا مقدار آن به وسیله نیروهای بین مولکولی تعیین می‌گردد: هرچه نیروی جاذبه بین مولکولی در یک مایع قویتر باشد، نقطه جوش آن بالاتر خواهد بود. بین مولکولهای زنجیری (الف)، نسبت به مولکولهای شاخه‌دار (ب)، نیروی جاذبه بیشتری هست، زیرا مولکولهای زنجیری سطح تماس بیشتری برای اعمال اثرهای متقابل دارا هستند.



می کنند. گرمای سوختن یک هیدروکربن مقدار انرژی گرمایی آزاد شده از ترکیب آن مولکول با اکسیژن است که منجر به تولید آب و کربن دیوکسید (شکل پایین) می گردد. همراه با هر مولکول آب یا کربن دیوکسید پدید آمده، مقدار معینی گرما نیز تولید می شود. بنابراین، در اثر سوختن مولکولهای بزرگتر هیدروکربن، تعداد بیشتری مولکولهای آب و کربن دیوکسید تولید می گردند. (ج). شاخصهایی که نسبت به اندازه یک مولکول حساس باشند با این ویژگی همبستگی دارند.

شکل ۸ ویژگیهای متکی به اندازه یک مولکول شامل انکسار مولکولی و گرمای سوختن است. انکسار مولکولی یک ماده، میزان خمش شعاعهای نور به وسیله آن ماده است (شکل بالا)، انکسار مولکولی به شمار الکترونیهای مولکولی که با شعاعهای نور وارد عمل می گردند بستگی دارد. مولکولهای بزرگتر (الف، ب) الکترونیهای بیشتری داشته و بیش از مولکولهای کوچکتر (ج)، شعاع نور را خم

۹. نتیجه‌گیری

شاخصهای توپولوژیکی شمار زیادی از پدیده‌های فیزیکی، شیمیایی و زیست‌شناختی را مدل‌سازی می‌کنند. این شاخصها رفتار ترکیبات آلی و معدنی گازها، مایعات و جامدات را به صورت مدل ارائه می‌کنند. گرچه هنوز نمی‌توان با قطعیت کامل از پیش گفت که کدام شاخص برای کدام کاربرد خاص از همه مناسبتر است، شاخصهای گوناگونی از لحاظ قابلیت مدل‌سازی اندازه، شکل، شاخه‌دار بودن و واکنشگری، و شمار زیادی از دیگر ویژگیها شناخته شده‌اند. به نظر می‌رسد که شاخصهای توپولوژیکی در دو عرصه خاص آینده درخشانی داشته باشند یکی در طراحی داروهای جدید و دیگری در ردیابی عاقبت مواد آلود کننده گوناگون در محیط و مدل‌سازی اثرات احتمالی آنها بر موجودات زنده.

بیش از چند سال نیست که توانایی شگرف شاخصهای توپولوژیکی به‌طور وسیعی شناخته شده‌اند و در بسیاری از زمینه‌ها در آستانه پذیرش همگان قرار دارند. اکنون اطمینان پیدا کرده‌ایم که این شاخصها کارایی دارند، آنچه می‌ماند این است که آنها را در عرصه‌های گوناگون به کار گیریم. در صورت تحقق این امر گونه عالی جدیدی از شیمی برپا خواهد شد که در پرتو آن و با استفاده از ساده‌ترین، بنیادین‌ترین، و تاکنون، فراموش شده‌ترین پارامترهای مولکولی پیشگوییهای معتبر و مفید شیمیایی امکان پذیر خواهد شد. در آینده نزدیک، توپولوژی مولکولی، جایگاه شایسته خود را خواهد یافت.

درباره نویسنده مقاله

دنيس روورای، از پژوهشگران بخش شیمی دانشگاه جورجیای آمریکا، در کالج سلطنتی علم و تکنولوژی لندن، شیمی آموخت و در طی فرصت مطالعاتی اش در انستیتوی ریاضی دانشگاه آکسفورد، در سال ۱۹۷۰ به کاربرد توپولوژی و نظریه گراف در شیمی علاقه پیدا کرد. در آن سالها شیمی-ریاضی شاخه‌ای شناخته شده نبود. اما، اکنون در سال بیش از ۵۰۰ مقاله علمی در این عرصه منتشر می‌گردد. نویسنده این مقاله، بنیادگذار نشریه‌ای تخصصی در قلمرو شیمی-ریاضی است. دنيس روورای، پیش از پیوستن به دانشگاه جورجیا در سال ۱۹۸۴، در دانشگاههای آفریقا، آسیا و اروپا به کار پرداخته بود.

ترجمه عیسی یآوری

• predicting chemistry from topology
Dennis H. Rouvray
Scientific American. September 1986

آیا می‌دانید که:



پذیرند و در کتابخانه‌های معتبر باید دستورالعملهایی برای حفظ کتاب موجود باشد.

اگر مجموعه‌ای از کتابهای بسیار نفیس و غیر قابل جایگزین کتابخانه‌ای را آب فرا گیرد، برای نجات آنها چه باید کرد؟ چنین حادثه‌ای چند سال پیش در کتابخانه مرکزی یکی از دانشگاههای کشورمان رخ داد. در آنجا برای خشک کردن کتابها از پنکه و سشوار استفاده کردند که متأسفانه منجر به صدمه دیدن بعضی از کتابهای نفیس گردید.

در چنین موردی نباید برای تبخیر آب و خشک کردن کتابها از گرما و جریان هوا استفاده کرد، زیرا اوراق کتاب چروک و احیاناً خمیر می‌شود. اخیراً روش مؤثری در این باره گزارش شده است. طبق این روش، ابتدا کلیه کتابها را به یک فریزر (شکل مقابل) منتقل می‌کنند، تا از خمیر شدن آنها جلوگیری شود. سپس آنها را در محفظه‌ای جای می‌دهند که به دستگاه تخلیه هوا متصل باشد. در این محفظه از سمبلیکازل به منظور کنترل مقدار رطوبت و تیمول برای جلوگیری از رشد قارچ استفاده می‌شود. آن‌گاه فشار داخل محفظه را کم می‌کنند تا آب به آرامی تبخیر و خارج شود.

شاید تذکر این نکته بی‌مورد نباشد که کتاب نه تنها در مقابل حوادثی نظیر آنچه در بالا بدان اشاره شد، بلکه در مقابل عوامل متعددی از قبیل گرما، رطوبت، نور و آفات زیست‌شناختی آسیب-

• Education in Chemistry, May 1987 اقتباس از