

Moleküler Konnektivite İndeksi ve Yapı-Aktivite Çalışmalarında Yeri

Sevim DALKARA (*)

Özet : Moleküler konnektivite indeksi (χ), 1975 yılında geliştirilmiş, maddenin topolojik özellikleriyle ilgili bir parametredir. Moleküllerin dallanma derecesi, doymamışlığı, siklizasyonu, heteroatom içeriği ve pozisyonu hakkında bilgi içerir. İndeks, moleküldeki her bir bağın uçlarındaki atomların (hidrojenler hariç) yaptıkları bağ sayılarının çarpımlarının kare kökünün tersi alınarak hesaplanan bağ değerlerinin toplamına eşittir. Çeşitli fizikokimyasal parametreler ve biyolojik aktivite ile konnektivite indeksi arasında yüksek korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca çok kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmekte ve yapılan çalışmaların sayısının hızla artmasına neden olmaktadır.

MOLECULAR CONNECTIVITY INDEX AND STRUCTURE—ACTIVITY STUDIES

Summary : Molecular connectivity index (χ), developed in 1975, is a parameter relating to topological properties of a molecule. It gives molecular information about the skeletal branching, unsaturation, cyclization, and heteroatom presence and position. Bond values, computed by the reciprocal of the square root of the number corresponding to the number of atoms attached, are summed to give the connectivity index. The hydrogen atoms are ignored. High correlation between the index and many physicochemical parameters and biological activities have been found. Moreover the simplicity of calcula-

(*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - Ankara.

Yayına Kabul Tarihi : 15/9/1987

Teslim Tarihi : 20/6/1987

tion of the index have resulted in an increase in the number of the studies on this subject.

Key words : Molecular connectivity index, correlation between molecular connectivity and physicochemical parameters and biological activities, quantitative structure-activity relationships.

GİRİŞ

Biyolojik aktivitenin moleküllerin kimyasal yapısının bir fonksiyonu olduğu çok eski yıllardan (1869) beri bilinmektedir. Bu kavram daha sonraki yıllarda, biyolojik aktivitenin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğu şeklinde genişletilmiştir. Fizikokimyasal özelliklerle biyolojik özellikler arasında yüksek korelasyonların bulunmasıyla yapı ile aktivite arasındaki ilişkiler üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. Ayrıca bu ilişkilerin nicelleştiril-

mesi ile «Kantitatif Yapı - Aktivite İlişkileri» (QSAR) ortaya çıkmıştır. Özellikle 1960'lı yıllardan sonra Hansch, Free ve Wilson'un çalışmaları ile ilaç tasarımı «Yapı-Aktivite İlişkileri» (SAR) ön plana çıkmıştır. Böylece, yeni ilaç geliştirmede rastgele bir molekül seçimi yerine SAR'ne dayanan rasyonel bir seçim gerçekleşmiştir.

Elektronik, sterik ve hidrofobik etkilerin bir fonksiyonu olan biyolojik aktivite aşağıdaki eşitlikle formüle edilir (1) :

$$f(\text{biyolojik aktivite}) = f(\text{elektronik}) + f(\text{sterik}) + f(\text{hidrofobik}) + \left[f(\text{yapısal}) + f(\text{teorik}) \right]$$

Her bir etki için SAR'da kullanılan majör parametreler vardır :

elektronik parametreler : σ , R, F

hidrofobik parametreler : Log P, R_M , π , π^2

sterik parametreler : MR, MW, P_r , v.b. gibi.

Moleküler konnektivite indeksi (MCI) de, 1975 yılında Randić (2) tarafından, hidrokarbonların özellikleriyle ilgili olarak geliştirilmiş ve sonraki yıllarda SAR çalışmalarına başarıyla uygulanmış, maddenin topolojik özellikleriyle ilgili bir parametredir. Bu parametre moleküllerin dallanma derecesi, doymamışlık derecesi, siklizasyonu,

heteroatom içeriği ve pozisyonu gibi yapısal özellikleriyle ilgili bilgi içermektedir (3). Randić'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak moleküllerin dallanma özellikleriyle ilgili olan moleküler dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, kovats sabiti, yüzey alanı gibi) yüksek korelas-

yönler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığı doğal olarak düşünülmüştür. Çok yüksek korelasyonların bulunması ile bu konudaki çalışmaların sayısı artmıştır. Ayrıca çok kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir.

DALLANMA İNDEKSİ

Dallanmış ve düz zincirli moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin farklı olduğu yıllardan beri bilinmektedir. Örneğin, dal-

lanmış zincirli alkol ve hidrokarbonlar, düz zincirli izomerlerine göre daha düşük kaynama derecelerine ve daha yüksek suda çözünürlüğe sahiptirler. Fakat Randić'e kadar bu özelliği nicelleştiren bir parametre geliştirilmemiştir. Randić geliştirdiği «dallanma indeksi» ile bu özelliği nicelleştirmiştir.

Araştırmacı, alkanların dallanma indeksini hesaplarken kullandığı kenar indekslerini bir tablo haline getirmiştir (Tablo 1). Bu tablodan yararlanarak hesaplanmış çeşitli alkanların dallanma indekslerine örnekler Tablo 2'de verilmektedir (2).

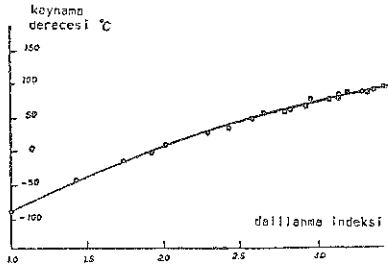
Tablo 1 : Alkanlarda on ayrı çeşit C-C bağının kenar indeksleri

Bağ	Uç değeri	Katkı	(sayısal)
C-C tek	1-1	1	1.0000
	1-2	$1/2^{1/2}$	0.7071
	1-3	$1/3^{1/2}$	0.5774
	1-4	$1/2$	0.5000
	2-2	$1/2$	0.5000
	2-3	$1/6^{1/2}$	0.4083
	2-4	$1/(2) (2^{1/2})$	0.3536
	3-3	$1/3$	0.3333
	3-4	$1/(2) (3^{1/2})$	0.2887
	4-4	$1/4$	0.2500

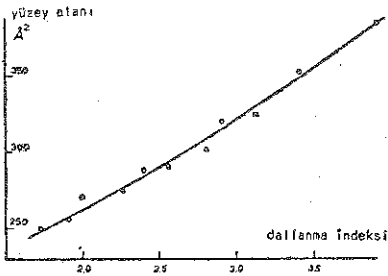
Tablo 2 : Bazı alkanların hesaplanan dallanma indeksleri

Molekül	Kısmi katkılar	Dallanma indeksi
Etan	(1,1)	1.0000
Propan	2 (1,2)	1.4142
İzobütan	3 (1,3)	1.7321
n-Hekzan	2 (1,2) + 3 (2,2)	2.9142
3-Etilhekzan	3 (1,2) + (2,2) + 3 (2,3)	3.8510
n-Oktan	2 (1,2) + 5 (2,2)	3.9142

Hesaplanan bu dallanma indeksleri ile bunların kaynama dereceleri (Şekil 1), yüzey alanları (Şekil 2) ve diğer bazı fiziksel özellikleri arasında yüksek korelasyonlar bulunmuştur (2).



Şekil 1 : C₂-C₇ alkan izomerlerinin topolojik dallanma indekslerine karşı kaynama dereceleri



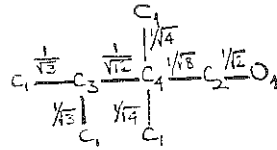
Şekil 2 : Doymuş asiklik hidrokarbonlarda total yüzey alanı ile topolojik dallanma indeksleri arasındaki ilişki

MOLEKÜLER KONNEKTİVİTE İNDEKSİ : HESAPLANMASI VE ÇEŞİTLİ PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

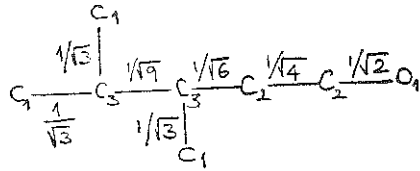
Kier ve Hall adlı araştırmacılar, dallanma indeksi ile çeşitli fiziko-

kimyasal özellikler arasında yüksek korelasyonların bulunması üzerine, Randić'in topolojik dallanma indeksini esas alarak geliştirdikleri MCI'ni SAR çalışmalarına uygulamışlardır (4).

Heptanolün iki izomeri için MCI'nin hesaplanması aşağıda görüldüğü gibidir :



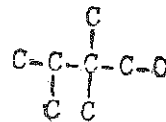
2,2,3-trimetilbutanol
x = 3.504



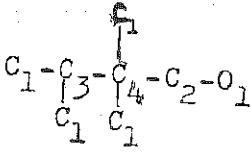
3,4-dimetilpentanol
x = 3.681

Hesaplama için yapılan işlemler şöyle sıralanabilir :

1 — Hidrojenler hariç molekül iskeleti çıkarılır,



2 — Her bir atomun yaptığı bağ sayısı (örneğin C için 1,2,3,4 şeklinde) işaretlenir,



Burada hidrojenler ve bağın doy-
muşluk derecesi ihmal edilir.

3 — Herbir bağ için bağ değe-
ri, bağın uçlarındaki atomların
yaptıkları bağ sayılarının çarpımla-
rının kare kökünün tersi alınarak,
hesaplanır,

$$\chi = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\delta_i \times \delta_j)_k}$$

χ konnektivite indeksini; δ_i , mo-
lekül iskeletindeki herbir köşeyi
(atomu) ve bunun diğer köşelerle
bağlantısının sayısal değerini ifade
eder. N bağ (yani iskelette kenar)
sayısı, C_k da bağlantıların toplama-
dır. Bu formüle göre :

2,2,3-trimetilbutanol için $\chi = 3,504$

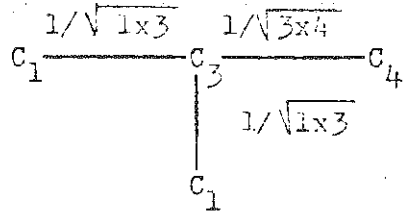
2,4-dimetilpentanol için $\chi = 3,681$

1-heptanol için $\chi = 3,914$

bulunur.

Görüldüğü gibi bu izomerlerin
dallanmalarındaki farklılıklar kon-
nektivite indekslerine yansımaktadı-
r.

Siklik yapılar, zincir izomerle-
rine göre herbir halka için bir
fazla bağ içerirler. Bu nedenle
bunların konnektivite indeksleri

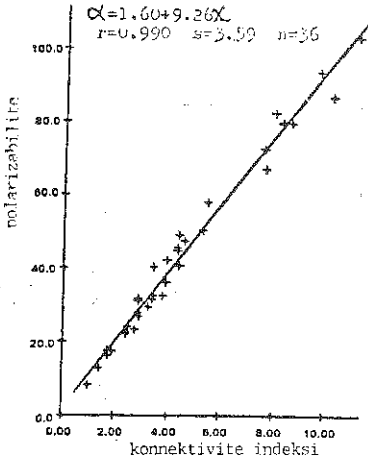


4 — Son olarak da bu bağ de-
ğerleri MCI'ni vermek üzere top-
lanır.

hesaplanırken toplam değerden bir
bağ çıkarılır (4). Örneğin, siklohek-
zan için hesaplanan $\chi \approx 3.000$ değe-
rinden bir bağ için olan değer
 $1/\sqrt{2 \times 2} = 0.5$ çıkarılır ve $\chi = 2.500$
bulunur. Aynı uygulama aromatik
bileşikler için de geçerlidir.

Kier ve Hall (4) ilk olarak, bir-
çok biyolojik aktivite ile ilişkili
olan polarizabilite (α) ile MCI ara-
sında yüksek linear bir korelasyon
bulmuşlardır (Şekil 3).

Araştırmacılar daha sonraki çalış-
malarında kavite yüzey alanı (4),
kaynama derecesi ve organik bile-
şiklerin suda çözünürlüğü (5), par-
tasyon katsayısı (6, 7), molar ref-
raksiyon (8) gibi parametrelerle
MCI arasında yüksek korelasyon-
lar bulmuşlardır :



Şekil 3 : 36 Nonspesifik anestezik bileşiğin moleküler konnektivite indekslerine karşı polarizabilite değerleri

— 51 Alifatik alkol, 18 aromatik olmayan hidrokarbonun kavite yüzey alanları (CSA) ile,

$$\text{CSA} = 133.4 + 58.24 \chi$$

$$r = 0.978 \quad S = 11.2 \quad n = 69$$

— 63 Alkolün kaynama dereceleri (bp) ile,

$$\text{bp} = 11.60 - 39.13 \chi$$

$$r = 0.970 \quad S = 9.35 \quad n = 63$$

— Çeşitli alkollerin suda çözünürlükleri (lnS) ile,

$$\ln S = 6.702 - 2.666 \chi$$

$$r = 0.978 \quad S = 0.455 \quad n = 51$$

— Çeşitli hidrokarbonların suda çözünürlükleri ile,

$$\ln S = -1.505 - 2.533 \chi$$

$$r = 0.958 \quad S = 0.511 \quad n = 18$$

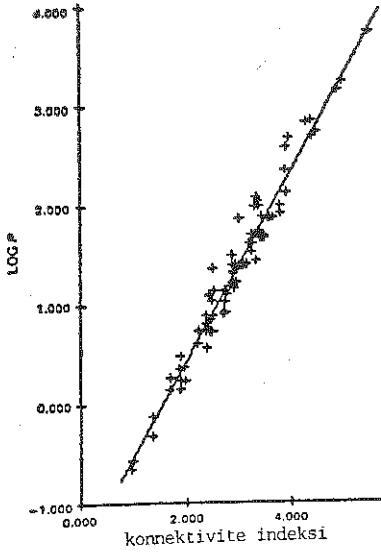
— Çeşitli sübstitüe fenil grubu içeren bileşiklerin molar refraksiyonları (R_m) ile,

$$R_m = 2.656 \chi + 7.410 \chi^2 - 0.958$$

$r = 0.990 \quad S = 1.03 \quad n = 25$ eşitlikleri bulunmuştur.

Aynı araştırmacılar (6), suda çözünürlük ile MCI arasında yüksek korelasyonların bulunması üzerine çeşitli ester, karboksilli asit, alkol, amin, keton ve esterlerin partiyon katsayıları ile MCI'leri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve lineer bir korelasyon bulmuşlardır. Ancak farklı grupların regresyon eğrilerinde eğimler aynı olmasına rağmen, interseptlerde farklılıklar, yani birbirine paralel doğrular elde etmişlerdir. Bu farklılıkların π bağlarının bulunduğu gruplarda olması anlamlı bulunmuş ve π bağlarının karbon ve oksijen atomlarının konnektivitelerini bir birim arttırdığı düşünülmüştür. Buna göre MCI'nin hesaplanmasında δ değerleri olarak CH_2 ve $\text{O} =$ için 2, $\text{R}-\text{CH} =$ ve $\text{HC} \equiv$ için 3 ve $\text{R}_2\text{C} =$ ve $\text{RC} \equiv$ için 4 alınmıştır. Yapılan bu valans modifikasyonlardan sonra hesaplanan MCI ile logP değerleri arasında yüksek bir korelasyon elde edilmiş ve bütün değerler bir çizgide toplanmıştır (Şekil 4).

Valans modifikasyon, değeri gösteren sembolün sağ üst köşesinde ν harfiyle gösterilir: χ^ν, δ^ν şeklinde. Valans MCI (χ^ν) nin hesaplanmasında kullanılan δ^ν değerleri, Kier ve Hall (8-11) tarafından tablolar haline getirilmiştir (Şekil 5).

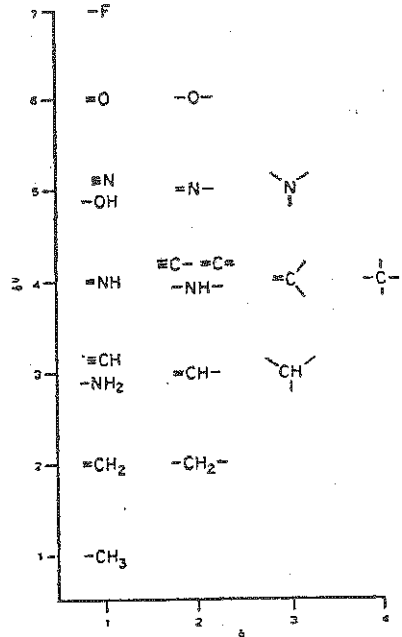


Şekil 4 : 24 Ester, 9 karboksilli asit, 49 alkol, 28 amin, 16 keton ve 12 eterin moleküller konnektivite indekslerine karşı partision katsayıları

δ^v değerlerinin hesaplanması aşağıdaki şekilde formüle edilmiştir :

$$\delta_i^v = \sigma_i + p_i + n_i = \sigma_i + p_i + n_i - h_i$$

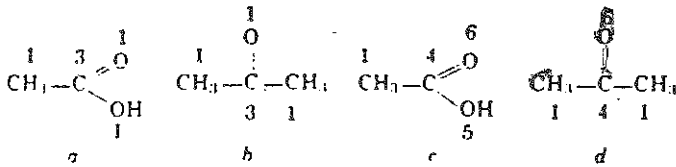
σ_i i atomunun sigma elektronlarını, p_i p orbital elektronlarını, n_i ortaklanmamış elektronları ve h_i de hidrojen atomu sayısını bildirmektedir. Bir diğer deyişle δ_i^v i



Şekil 5 : Çeşitli atom ve hidrürlerin δ ve δ^v değerleri

atomuna ait sigma ve tüm valans elektronların sayısını (bu atoma bağlı hidrojenler hariç) bildirmektedir.

Asetik asit ve aseton molekülleri, valans MCI'nin önemini ve hesaplanmasını göstermek amacıyla seçilmiş iyi örneklerdir (bak Şekil 6).



Şekil 6 : Heteroatom taşıyan moleküllerde δ ve δ^v değerleri. a) asetik asit, basit δ değerleri ile, b) aseton, basit δ değerleri ile, c) asetik asit, δ^v değerleri ile, d) aseton, δ^v değerleri ile.

Asetik asit (Şekil 6 a) için hesaplanan basit MCI: $\chi = 3 \times \frac{1}{\sqrt{1 \times 3}} = 1.732$ dir. Asetik asitten çok farklı olan aseton (Şekil 6b) da asetik

asit ile aynı δ değerlerine sahip olduğundan MCI'leri de aynıdır : 1.732. Oysa δ^v değerlerinden hesaplanan valans MCI, moleküller arasındaki farklılığı yansıtabilecek özelliktedir :

Asetik asit için
$$\chi^v = \frac{1}{\sqrt{4 \times 1}} + \frac{1}{\sqrt{4 \times 6}} + \frac{1}{\sqrt{4 \times 5}} = 0.928$$
 iken,

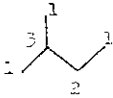
Aseton için
$$\chi^v = 2 \times \frac{1}{\sqrt{1 \times 4}} + \frac{1}{\sqrt{4 \times 6}} = 1.204$$
 'dür.

Bir fiziksel özellik olan dansite (D_4^{20}) ile MCI arasında da yüksek bir korelasyon bulunacağı düşünülmüş, fakat 82 alifatik alkolle yapılan çalışmada bulunan korelasyon pek de umut verici olmamıştır : $r = 0.9029$ (12). Bunun üzerine yeni modifikasyonlar gereksinimi doğmuştur. Önceki çalışmalarda sadece birinci derece, yani her bir

bağ için hesaplanan konnektivite değerleri kullanılmaktaydı. Dansite örneğiyle yapılan modifikasyon, ikinci derece MCI'nin geliştirilmesi olmuştur. Bu, komşu iki bağ için hesaplanan konnektivite değeridir ve sembolün sol üst köşesinde rakamla gösterilir : ${}^2\chi$ şeklinde. Birinci derece MCI'ne benzer şekilde hesaplanır :

$${}^2\chi = \sum c_{ijk} = \sqrt{\frac{1}{\delta_i \cdot \delta_j \cdot \delta_k}}$$

Hesaplanmasını izopentan örneğiyle görelim :

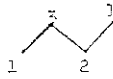
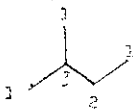


$${}^2\chi = \frac{1}{\sqrt{1 \times 3 \times 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \times 3 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{1 \times 3 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{3 \times 2 \times 1}} = 1.558$$

3. Derece MCI, ${}^3\chi$ de benzer şekilde hesaplanır :

$${}^3\chi = \sum c_{ijkl} = \sqrt{\frac{1}{\delta_i \cdot \delta_j \cdot \delta_k \cdot \delta_l}}$$

İzopentan molekülü için hesaplanması aşağıda gösterildiği gibidir :



$${}^3\chi = \frac{1}{\sqrt{1 \times 2 \times 2 \times 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \times 3 \times 2 \times 1}} = 0.816$$

4. ve diğer derece MCI'leri de benzer şekilde hesaplanır.

Yeni geliştirilen bu MCI'lerinin

de eşitliklere girmesiyle dansite ile daha yüksek korelasyonlar bulunmuştur (12) :

$$D_4^{20} \text{ (alifatik sıvı hidrokarbonlar)} = 0.0030 \chi - \frac{0.2927}{\chi} + 0.7348$$

$$r = 0.9889 \quad S = 0.0046 \quad n = 82$$

$$D_4^{20} \text{ (alifatik asidler)} = 0.0252 \chi + \frac{0.4358}{\chi} + 0.7546$$

$$r = 0.9831 \quad S = 0.0137 \quad n = 20$$

Bu yeni modifiye konnektivite değerleriyle yapılan çalışmalarda daha yüksek korelasyonların elde edilmesi, özellikle hetero atom taşıyan moleküllerde, valans MCI'nin

eşitliğe girdiği durumlarda belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Örneğin, 48 alifatik alkoliün kaynama noktaları (bp) ile basit MCI'leri arasında korelasyon (8) :

$$\text{bp} = 38.79 (\mp 1.61) \chi + 11.26 (\mp 5.35)$$

$$r = 0.963 \quad S = 8.39^\circ \quad n = 48$$

iken, valans MCI'nin de eşitliğe girmesiyle elde edilen korelasyon :

$$\text{bp} = 196.58 (\mp 11.34) \chi - 157.6 (\mp 11.31) \chi^2 - 41.24 (\mp 4.56)$$

$$r = 0.993 \quad S = 3.68^\circ \quad n = 48 \text{ dir.}$$

Görüldüğü gibi hem korelasyon iyileşmekte, hem de standart sapma büyük oranda azalmaktadır. Bazı örneklerde bu durum daha

da çarpıcıdır. Çeşitli glikollerin kaynama dereceleri ile basit MCI'leri arasında korelasyon (8) :

$$\text{bp} = 20.71 (\mp 24.28) \chi + 159.38 (\mp 67.23)$$

$$r = 0.307 \quad S = 34.0^\circ \quad n = 9$$

iken, valans MCI'nin de eşitliğe girmesiyle korelasyon :

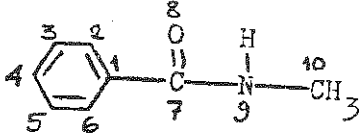
$$\text{bp} = 249.64 (\mp 10.04) \chi - 222.10 (\mp 9.38) \chi^2 - 29.11 (\mp 10.92)$$

$$r = 0.995 \quad S = 3.78^\circ \quad n = 9 \quad \text{olmuştur.}$$

Yüksek korelasyonun yanı sıra standart sapmanın da 10 katı azalması dikkat çekicidir.

Daha sonraki çalışmalarda yapılan modifikasyonlarla başka yeni MCI'leri de geliştirilmiştir. Bun-

ları topluca N-metilbenzamid örneğiyle görelim (13) :



Bu molekül için 6. dereceye

kadar MCI'lerinin hesaplanması şöyledir :

— Moleküler yapıdaki atomlar, hidrojenler hariç, numaralandırılır: 1-10. Bunlara ait atom (δ) ve atom valans (δ^v) değerleri Tablo 3'de verilmektedir. Bu değerler Kier ve Hall tarafından hazırlanan tablolardan alınmıştır (8, 9).

Tablo 3 : N-Metilbenzamid için atom ve atom valans değerleri

Atom numarası									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	2	2	2	2	2	3	1	2	1
4	3	3	3	3	3	4	6	4	1

δ değerleri basit MCI, δ^v değerleri ise valans MCI'nin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

— Moleküler yapı, altyapı (subgraph) adı verilen parçalara ayrılır. Bir molekül için 4 tip altyapı söz konusudur :

- Yol (Path) - «P»
- Salkım (Cluster) - «C»
- Yol/Salkım (Path/Cluster) - «PC»

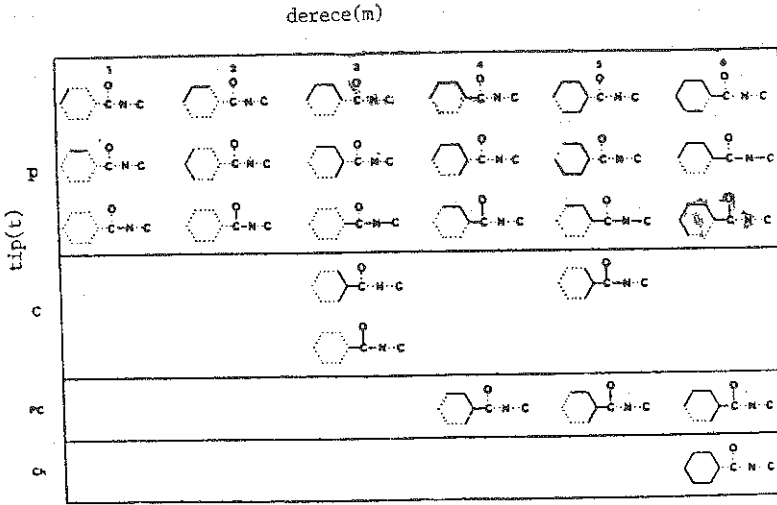
d) Zincir (Chain) - «Ch»

MCI'nin hesaplanmasında kullanılan altyapı tipi sembolün sağ alt köşesinde gösterilir : m_{χ_t} , m : derecesi, t : tipi. Eğer t bildirilmemişse bu yol (P) demektir.

N-Metilbenzamid molekülü için bulunan birinci dereceden altıncı dereceye kadar, her dört tip için olası altyapı sayıları Tablo 4'de ve bunlara ait bazı örnekler de Şekil 7'de verilmektedir.

Tablo 4 : N-Metilbenzamid için m_{χ_t} sayıları

Derece (m)	Tip (t)			
	Yol (P)	Salkım (C)	Yol/Salkım (PC)	Zincir (Ch)
0	—	—	—	—
1	10	—	—	—
2	12	—	—	—
3	14	2	—	0
4	14	0	7	0
5	14	1	12	0
6	8	0	19	1



Şekil 7 : N-Metilbenzamid molekülü için 6. dereceye kadar her 4 tip için altyapı örnekleri (düz kalın çizgi ile gösterilmektedir)

MOLEKÜLER KONNEKTİVİTE İNDEKSİ VE YAPI — AKTİVİTE İLİŞKİSİ ÇALIŞMALARINDA UYGULAMASI

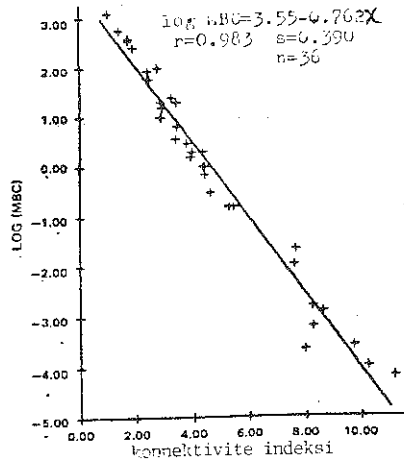
Birçok biyolojik aktivite ile yakından ilişkili olan Log P, çözünürlük, polarizabilite, molar refraksiyon, v.b. gibi fizikokimyasal parametrelerle MCI arasında bulunan yüksek korelasyonlar, araştırmacıları biyolojik aktivite ile bu indeks arasında ilişkiler aramaya yönlendirmiştir.

Kier ve arkadaşları (4), ilk olarak, polarizabilite ile MCI arasında yüksek linear bir korelasyonun (bak şekil 3) bulunması üzerine yaptıkları çalışmada nonspesifik anesteziik özellik ile MCI arasında yüksek korelasyon bulmuşlardır (Şekil 8) :

$$\log (\text{MBC}) = 3.55 - 0.762 x$$

MBC = minimum bloke eden konsantrasyon

$$r = 0.983 \quad S = 0.390 \quad n = 36$$



Şekil 8 : 36 nonspesifik anesteziik bileşimin log minimum bloke eden konsantrasyonu [log(MBC)] ile moleküler konnektivite indeksi arasındaki ilişki

Aynı grup araştışıcılar bundan sonra yaptıkları çalışmada (14) da farklı biyolojik aktiviteler (örn: enzim inhibisyonu, fungus toksisite gibi) ile konnektivite indeksi arasında yüksek korelasyonlar bulunmuşlardır. Bunun üzerine, çeşitli

ilaç gruplarının biyolojik aktiviteleri ile konnektivite indeksleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Bu çalışmalardan seçilmiş önemli rnekler Tablo 5'de özetlenmektedir.

Tablo 5 : Yapı-Aktivite ilişkisi çalışmalarında konnektivite indeksinin kullanımı

Çalıřma	Moleköl	Kaynak
Lokal anestezik aktivite	Arilaminler	10
Enzim inhibisyonu	Benzil alkoller	11
Sitokrom evrilmesi	Fenoller	11
Enzim inhibisyonu (süksinat oksidaz, timidin fosforilaz, adenosin deaminaz, butirilkolineraz)	eřitli	14
Genel anestezikler	çeşitli (inhalasyon)	15
Anestezik aktivite	Alifatik hidrokarbonlar, eterler, ketonlar	16
Anestezik aktivite (nonspesifik)	Alifatik eterler	17
Genel anestezik aktivite	Halojenli hidrokarbonlar	18
Halusinojenik aktivite	Feniletilaminler (amfetaminler)	19
Barbitürat gücü	Sübstitüe barbitürik asitler	20
Antimikrobiyal aktivite	Quaterner amonyum tuzları	20
Antiviral aktivite	Benzimidazol türevleri	21
Antifungal aktivite	Fenilpropil eter	21
Antifungal aktivite	Sübstitüe fenoller	22
MAO inhibisyonu	Sübstitüe fenoksiasetik asit hidrazidleri	23
Muskarin antagonist aktivite	çeşitli aminler	24
Redüktaz inhibisyonu	Sübstitüe arilhidroksamik asit hidrazidleri	25
Serotonin agonistleri	Liserjik asid amidleri	26
Karminatif aktivite	Alkoller, esterler	27
Antifungal aktivite	Fenilpropil eterler	28
Antimikrobiyal aktivite	Bromofenoller	28
Halusinojenik aktivite	Sübstitüe amfetaminler	28

Tad (acı)	Amino asitler, peptidler	29
Tad (tatlı)	Nitroanilinler	11
Tad (tatlı/acı)	Aldoksimler	30
Koku	Çeşitli	31

SAR çalışmalarında en yüksek korelasyonlar genellikle heteroatom varlığını nicelleştiren valans MCI'nin eşitliklere girdiği durumlarda elde edilmektedir. Tablo 5'de verilen örneklerin çoğu valans konnektivite indeksinin kullanıldığı çalışmalardır ve bu indeksin, ilaç moleküllerinin SAR çalışmalarında önemli bir yeri vardır.

Tablodan da görüldüğü gibi, konnektivite indeksi sadece ilaç moleküllerine değil, aynı zamanda

amino asitler, peptidler (29), nitroanilinler (11), aldoksimler (30) ve çeşitli (31) bileşiklerin yapılarıyla tad ve koku özellikleri arasındaki ilişkilere de başarıyla uygulanmıştır.

SAR çalışmalarında da, fiziko-kimyasal parametrelerle olduğu gibi, korelasyonlar linear veya parabolik olabilir. Örneğin, antiviral benzimidazolde (21) linear bir ilişki söz konusu iken :

$$\text{Log}(1/c) = 1.40 (\pm 0.016) {}^6\chi_p + 1.11 (\pm 0.29)$$

$$r = 0.950 \quad s = 0.166 \quad F = 120.3 \quad n = 15$$

antifungal sübstitüe fenollerde ilişki paraboliktir (22) :

$$\text{MIC} (\text{T. rubrum}) = 1386.819 - 1642.0887 {}^2\chi^v + 496.375 ({}^2\chi^v)^2$$

$$r = 0.998 \quad s = 1.6844 \quad F_{2/2} = 249.2502 \quad n = 5$$

Bazı durumlarda da eşitliklere birden fazla konnektivite indeksinin girmesiyle daha iyi korelasyonlar elde edilmektedir. Örneğin, yukarıda verilen antiviral benzimida-

zollerle yapılan çalışmada, eşitliğe ${}^6\chi_p$ ile birlikte bir ikinci MCI'nin (${}^4\chi_p^v$) girmesi ile daha yüksek bir korelasyon elde edilmiştir (21) :

$$\text{log}(1/c) = 1.89 (\pm 0.058) {}^6\chi_p - 0.677 (\pm 0.087) {}^4\chi_p^v + 1.04 (\pm 0.59)$$

$$r = 0.966 \quad s = 0.144 \quad F = 86.6 \quad n = 15$$

İkinci bir konnektivite indeksi yerine başka bir fizikokimyasal parametrenin girmesiyle de korelasyonun iyileştiği örneklere

literatürde rastlamak mümkündür. Çeşitli sübstitüe benzil alkollerin *Aspergillus niger*'e karşı minimum inhibitör konsantrasyon-

ları (log 1/c) ile $^1\chi^v$ arasındaki korelasyon $r = 0.890$ bulunmuştur. Halka üzerindeki sübstitüentlerin elektronik etkilerinin de aktivite

üzerinde etkili olabileceği düşünülerek, eşitliğe Hammett'in sigma elektronik sübstitüent sabiti de katılmış ve korelasyon (11) :

$$\log (1/c) = 0.990 (\pm 0.106) ^1\chi^v + 0.656 (\pm 0.197)\sigma - 1.268 (\pm 0.361)$$

$$r = 0.937 \quad s = 0.268 \quad n = 19$$

olmuştur. Aynı bileşiklerde $^1\chi^v$ yerine başka bir konnektivite indeksi ($^4\chi_p^v$) ile eşitlik kurulduğunda daha yüksek bir korelasyon elde edilmiştir (11) :

$$\log 1/c = 1.987 ^4\chi_p^v + 0.507\sigma + 0.365$$

$$r = 0.962 \quad s = 0.217 \quad n = 19$$

Daha önceden aktiviteleri ile log P'leri arasında ilişki bulunduğu saptanan bazı bileşiklerde konnektivite indeksi ile daha yüksek

korelasyonlar bulunmuştur. Örneğin, antifungal etki ile partiyon katsayısı arasında olduğu gibi. Bir grup araştırmacı (22), sübstitüe fenollerin antifungal etkileri ile konnektivite indeksleri arasında yüksek bir korelasyon bulmuştur. Bu korelasyon aynı bileşiklerin partiyon katsayıları ile antifungal aktiviteleri (MIC = minimum inhibitör konsantrasyon) arasındakinden çok daha iyidir :

$$\text{MIC (T. rubrum)} = 43.3858 + 47.1143 \log P - 29.2998 (\log P)^2$$

$$r = 0.8361 \quad s = 9.2458 \quad (\pm 0.197)^v - 1.268 \quad n = 5$$

$$\text{MIC (T. rubrum)} = 1386.819 - 1642.0887 ^2\chi^v + 496.375 (^2\chi^v)^2$$

$$r = 0.998 \quad s = 1.6844 \quad F_{2,2} = 249.2502 \quad n = 5$$

$$\text{MIC (E. floccosum)} = 18.9294 + 52.3464 \log P - 27.3175 (\log P)^2$$

$$r = 0.8954 \quad s = 4.8776 \quad F_{2,2} = 4.0439 \quad n = 5$$

$$\text{MIC (E. floccosum)} = 825.3253 - 985.0598 ^2\chi^v + 301.7553 (^2\chi^v)^2$$

$$r = 0.9843 \quad s = 1.9335 \quad F_{2,2} = 31.0996 \quad n = 5$$

MCI, toksisite çalışmalarına da başarıyla uygulanmaktadır. Çünkü, bileşiklerin toksik etkileri de aktiviteleri gibi yapısal ve/veya fiziko-kimyasal özelliklerinin bir sonucudur. Pekçok santral toksik etki yağda çözünürlük, bir diğer deyiş-

le partiyon katsayısı, dolayısıyla da konnektivite indeksiyle ilişkilidir. Örneğin eter grubu anestetik bileşiklerin LD₅₀ değerleri (log 1/c') ile konnektivite indeksleri arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur (17) :

$$\log 1/c' = 0.538 (\pm 0.05) \text{ NEDG} - 0.099 (\pm 0.002) ({}^1\chi^v)^2 + 0.466 (\pm 0.13)$$

$$r = 0.976 \quad s = 0.090 \quad F_{2,22} = 222.2 \quad p < 0.001 \quad N = 25$$

NEDG = Moleküldeki kenar sayısı (H'ler hariç)

korelasyon bulmuştur ($r = 0.941$, $s = 0.149$, $n = 15$).

Di Paolo (16) da, alifatik hidrokarbonlar, eterler ve keton grubu anestezi bileşiklerinin toksisite-leri (LD_{50}) ile konnektivite indeksleri (${}^6\chi_p^v$) ve (${}^0\chi^v$) arasında iyi bir

Bir başka araştırmacı da, sübs-titüe dietilfenil fosfatların toksik konsantrasyonları (pC) ile konnektivite indeksi (${}^1\chi^v$) ve Hammett sigma sahibi (σ) arasında aşağıdaki eşitliği bulmuşlardır (11) :

$$pC = 2.512 (\pm 0.184) + 0.382 (\pm 0.154) {}^1\chi^v - 1.350 (\pm 0.420)$$

$$r = 0.975 \quad s = 0.295 \quad n = 13$$

Kier ve arkadaşları (32) ise nitrozaminlerin mutajeniteleri ile

MCI arasındaki ilişkiyi incelemiştir :

$$\ln R = 2.946 (\pm 0.066) {}^2\chi - 9.090 (\pm 0.729) {}^4\chi_p^v - 4.662 (\pm 1.052)$$

$$r = 0.967 \quad s = 1.05 \quad n = 15 \quad F = 85.2 (p < 0.02)$$

$\ln R$: mutajenite/karsinojenite oranı, nanomol.

KROMATOGRAFİK VE FARMAKOKİNETİK PARAMETRELERLE MCI'NİN İLİŞKİSİ

Partisyon katsayısı ($\log P$) ile konnektivite indeksi arasında iyi sonuçların alınması, $\log P$ ile aralarında ilişki bulunan kromatografik parametrelerle MCI arasında da bir korelasyonun olabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de yapılan araştırmalarla çok iyi korelasyonların bulunduğu gözlenmiştir (13, 33-6). Wells ve arkadaşları (13), N-alkilbenzamidlerin ters fazlı sıvı kromatografisinde çeşitli solvan sistemleri ve kolonlarda tü-

tulma zamanları (k') ile konnektivite indeksleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve yüksek korelasyonlar elde etmişlerdir ($r = 0.98 - 0.99$) Aynı araştırmacılar (34), barbitüratların ters-faz kapasite faktörleri ile konnektivite indeksleri arasında da çok iyi ilişkiler bulmuşlardır. Gaz kromatografik parametrelerle de benzer sonuçlar alınmıştır (33, 36). Örneğin çeşitli amfetamin türevlerinde (33) :

$$\log R_t = 0.503 {}^1\chi - 1.673$$

$$r = 0.998 \quad s = 0.093 \quad n = 9$$

$\log R_t = \log$ (relatif tutulma zamanı $\times 100$) bulunmuştur.

En iyi sonuçlar sıvı ve gaz kromatografi yöntemleriyle alınmıştır. İnce tabaka ve kâğıt kromatografisi ile elde edilen sonuçlar, büyük ihtimalle sonuçların tekrarlanabilirliğinin az olması nedeniyle, gaz ve sıvı kromatografisiyle elde edilen sonuçlar kadar iyi değildir (36).

Son yıllarda konnektivite indeksinin başarıyla uygulandığı alanlardan birisi de farmakokinetik çalışmalardır. Çalışılan bazı bileşiklerin atılım, dağılım, absorpsiyon, proteinlere bağlanma gibi farmakokinetik parametrelerle konnektivite indeksleri arasındaki ilişkiler çok umut vericidir (20, 37). Örneğin β -reseptör blokerlerinin steady-state dağılım hacimleri (V_D^{ss}) ile konnektivite indeksleri arasındaki ilişki (37);

$$\ln(V_D^{ss}) = -0.0044 + 0.90564 \chi^v$$

$$r = 0.992 \quad n = 8$$

$$pC = -0.165 (\pm 0.0223) \chi^2 + 1.291 (\pm 0.181) \chi - 2.484 (\pm 0.356)$$

$$r = 0.924 \quad s = 0.084 \quad n = 13$$

DİĞER TOPOLOJİK PARAMETRELER

MCI ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınması üzerine maddenin topolojik özellikleriyle ilgili yeni bazı sayısal indeksler geliştirilmiştir (38-41). Bu yeni teorik topolojik indekslere, yapısal bilgi içeriği (Structural Information Content = SIC) (38), temel komponent analizi (Principal Component Analysis = PCA) (39) ve tamamlama

aynı grup bileşiklerin plazma proteinlerine bağlanabilirliği (f) ile χ^v değerleri arasındaki ilişki :

$$f = -6.51 + 11.749 \chi^v$$

$$r = 0.95 \quad n = 11 \text{ dir.}$$

Barbitüratlarda ise χ^v ile klerens (Cl) arasında :

$$\ln(Cl) = -7.609 + 1.048 \chi^v$$

$$r = 0.92 \quad n = 17,$$

yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasında :

$$\ln(t_{1/2}) = 7.855 - 1.078 \chi^v$$

$$r = 0.93 \quad n = 17$$

eşitlikleri bulunmuştur.

Murrey ve Kier (20) ise, karbamatların in vitro intestinal absorpsiyon (pC) verileri ve MCI arasındaki ilişkiyi incelemiştir :

yıcı bilgi içeriği (Complementary Information Content = CIC) (40) gibi örnekleri vermek mümkündür. Bu indeksler de QSAR çalışmalarına uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Örneğin, N-alkalnorketobemidonların yapısal bilgi içeriği (SIC) ile analjezik aktiviteleri ($A-ED_{50}$) ve opiyat reseptör bağlanma özellikleri (naloksan bağlanmasını inhibe edici konsantrasyon= No -sodium ED_{50}) arasında

yüksek korelasyonlar bulunmuş tur (38) :

$$A-ED_{50} = 4016.5278 - 22513.001 (SIC) + 31549.105 (SIC)^2$$

$$r = 0.9282 \quad s = 10.4607 \quad F_{2,4} = 12.4378 \quad n = 7$$

$$No-sodium \quad ED_{50} = 44092.812 - 244112.27 (SIC) + 337570.31 (SIC)^2$$

$$r = 0.9077 \quad s = 120.7523 \quad F_{2,4} = 11.7020 \quad n = 8$$

SONUÇ

Molekülün topolojik özelliklerinin sayısal bir ifadesi olan MCI ile çeşitli fizikokimyasal, kromatografik, farmakokinetik parametreler ve biyolojik aktivite arasında yüksek korelasyonlar bulunmuştur. Konnektivite indeksi ile biyolojik aktivite arasında iyi sonuçların alınmasıyla, indeks kantitatif yapı-aktivite çalışmalarında yaygın olarak ve başarıyla uygulanmaya başlanmıştır. Ayrıca çok kolay hesaplanabilir bir parametre olması da indeksin popülaritesini artıran nedenlerden biridir.

KAYNAKLAR

1. Chu, K.C., «The quantitative analysis of structure-activity relationships», Wolff, M.E. (ed), **Burger's Medicinal Chemistry**, NY, John Wiley and Sons Ltd., Vol. 1, 393, 1980.
2. Randic, M., «On characterization of molecular branching», **J. Am. Chem. Soc.**, 97, 6609-15, 1975.
3. Kier, L.B. and Tute, M.S., «Theoretical Aspects of Drug Design», Foye, W.O. (ed), **Principles of Medicinal Chemistry**,

Philadelphia, Lea and Febiger, 56-8, 1981.

4. Kier, L.B., Hall, L.H., Murray, W.J., Randic, M., «Molecular connectivity I : Relationship to nonspecific local anesthesia», **J. Pharm. Sci.** 64, 1971-4, 1975.
5. Hall, L.H., Kier, L.B., Murray, W.J., «Molecular connectivity II : Relationship to water solubility and boiling point», **J. Pharm. Sci.**, 64, 1974-7, 1975.
6. Murray, W.J., Hall, L.H., Kier, L.B., «Molecular connectivity III : Relationship to partition coefficients», **J. Pharm. Sci.** 64, 1978-81, 1975.
7. Parker, G.R., «Correlation of log P with molecular connectivity in hydroxyureas : Influence of conformational system on log P», **J. Pharm. Sci.** 67, 513-16, 1978.
8. Kier, L.B., Hall, L.H., «Molecular connectivity VII : Specific treatment of heteroatoms», **J. Pharm. Sci.** 65, 1806-9, 1976.
9. Kier, L.B., Hall, L.H., «Derivation and significance of valence molecular connectivity», **J. Pharm. Sci.** 70, 583-9, 1981.

10. Kier, L.B., Hall, L.H., «General definition of valence delta-values for molecular connectivity», *J. Pharm. Sci.* 72, 1170-3, 1983.
11. Hall, L.H., Kier, L.B., «Structure-activity studies using valence molecular connectivity», *J. Pharm. Sci.* 66, 642-4, 1977.
12. Kier, L.B., Murray, W.J., Randic, M., Hall, L.H., «Molecular connectivity V: Connectivity series concept applied to density», *J. Pharm. Sci.* 65, 1226-30, 1976.
13. Wells, M.J.M., Clark, C.R., «Investigation of N-alkylbenzamides by reversed phase liquid chromatography. III. Correlation of chromatographic parameters with molecular connectivity indices for the C₁-C₃ N-alkylbenzamides», *J. Chromatog.* 235, 61-74, 1982.
14. Kier, L.B., Murray, W.J., «Molecular connectivity 4. Relationships to biological activities», *J. Med. Chem.*, 18, 1272-4, 1975.
15. DiPaolo, T., Kier, L.B., «Molecular connectivity and structure-activity relationship of general anesthetics», *Mol. Pharmacol.* 13, 31-37, 1977.
16. DiPaolo, T., «Molecular connectivity in quantitative structure-activity relationship study of anesthetic and toxic activity of aliphatic hydrocarbons, ethers, and toxic ketons», *J. Pharm. Sci.* 67, 566-8, 1978.
17. DiPaolo, T., «Structure-activity relationships of anesthetic ethers using molecular connectivity», *J. Pharm. Sci.* 67, 564-6, 1978.
18. DiPaolo, T., Kier, L.B., Hall, L.H., «Molecular connectivity study of halocarbon anesthetics», *J. Pharm. Sci.* 68, 39-42, 1979.
19. Kier, L.B., Hall, L.H., «Structure-activity studies on hallucinogenic amphetamines using molecular connectivity», *J. Med. Chem.* 20, 1631-6, 1977.
20. Murray, W.J., Kier, L.B., «Molecular connectivity. 6. Examination of the parabolic relationship between molecular connectivity and biological activity», *J. Med. Chem.* 19, 573-8, 1976.
21. Hall, L.H., Kier, L.B., «Molecular connectivity and substructure analysis», *J. Pharm. Sci.* 67, 1743-7, 1978.
22. Samanta, A.K., Ray, S.K., Basak, S.C., Bose, S.K., «Molecular connectivity: A quantitative structure-activity relationship study of substituted phenols against skin pathogens», *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32, 1515-7, 1982.
23. Richard, A.J., Kier, L.B., «Structure-activity analysis of hydrazide monoamine oxydase inhibitors using molecular connectivity», *J. Pharm. Sci.* 69, 124-6, 1980.

24. Kier, L.B., Hall, L.H., «Molecular connectivity study of acetylcholine antagonists», **J. Pharm. Sci.** 68, 1408-12, 1978.
25. van't Riet, B., Kier, L.B., Eilford, H.L., «Structure-activity relationships of benzohydroxamic acid inhibitors of ribonucleotide reductase» **J. Pharm. Sci.** 69, 856-7, 1980.
26. Kier, L.B., Glennon, R.A., «Psychotomimetic phenylalkylamines as serotonin agonists: An SAR analysis», **Life Sci.** 22, 1589-94, 1978.
27. Evans, B.K., James, K.C., Luscombe, D.K., «Quantitative structure-activity relationships and carminative activity II: Steric considerations», **J. Pharm. Sci.** 68, 370-1, 1979.
28. Kier, L.B., «Structural information from molecular connectivity $^4X_{PC}$ index», **J. Pharm. Sci.** 69, 1034-9, 1980.
29. Gardner, R.J., «Correlation of bitterness thresholds of amino acids and peptides with molecular connectivity», **J. Sci. Food Agric.** 31, 23-30, 1980.
30. Kier, L.B., «Molecular structure influencing either a sweet or bitter taste among aldoximes», **J. Pharm. Sci.** 69, 416-18, 1980.
31. Kier, L.B., DiPaolo, T., Hall, L.H., «Structure-activity studies on odor molecules using molecular connectivity», **J. Theor. Biol.** 67, 585-95, 1977.
32. Kier, L.B., Simons, R.J., Hall, L.H., «Structure-activity studies on mutagenicity of nitrosamines using molecular connectivity», **J. Pharm. Sci.** 67, 725-6, 1978.
33. Millership, J.S., Woolfson, A.D., «The relation between molecular connectivity and gas chromatographic retention data», **J. Pharm. Pharmac.** 30, 483-5, 1978.
34. Wells, M.J.M., Clark, C.R., Peterson, R.M., «Correlation of reversed phase capacity factors for barbiturates with biological activities, partition coefficients, and molecular connectivity indices», **J. Chromatog. Sci.** 19, 573-82, 1981.
35. Bojarski, J., Ekiert, L., «Evaluation of modified valence molecular connectivity index for correlations of chromatographic parameters», **J. Liq. Chromatog.** 6, 73-80, 1983.
36. Szász, Gy., Papp, O., Vámos, J., Hankó-Novák, K., «Relationships between molecular connectivity indices, partition coefficients and chromatographic parameters», **J. Chromatog.** 269, 91-5, 1983.
37. Bonn, R., Carvello, W., Waldraff, R., «Verwendbarkeit der molekularen Verknüpfung zur vorhersage pharmakokinetischer parameter», **National Pharmacologie und Pharmakokinetik Symposium, Mainz, Germany, 1986.**

38. Ray, S.K., Basak, S.C., Raychaudhury, C., Roy, A.B., Gosh, J.J., «A quantitative structure-activity relationship study of N-alkylmorphobemidones and triazinones using structural information content», *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32, 322-5, 1982.
39. Burkhard, L.P., Andren, A.W., Armsrong, D.E., «Structure-activity relationships using molecular connectivity indices with principal component analysis», *Chemosphere* 12, 935-43, 1983.
40. Basak, S.C., Magnuson, V.R., «Molecular topology and narcosis : A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of alcohols using complementary information content (CIC)», *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 33, 501-3, 1983.
41. Ray, S.K., Basak, S.C., Raychaudhury, C., Roy, A.B., Ghosh, J.J., «The utility of information content, structural information content, hydrophobicity and van der Waals volume in the design of barbiturates and tumor inhibitory triazines. A comparative study», *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 33, 352-6, 1983.