

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده: شیمی

مطالعه ارتباط کمی ساختار - فعالیت مشتقات بنزیمیدازول به عنوان دسته‌ی

جدیدی از داروهای ضدانگل

دانشجو: طاهره موذن

استاد راهنما:

دکتر منصور عرب چم جنگلی

استاد مشاور:

دکتر ناصر گودرزی

پایان نامه کارشناسی ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۱۳۹۰

تقدیم به

همسر مهربان

و

پسر عزیزم

تشکر و قدردانی

..... و ما اگر در مقابل نیکان روزگار با تمام وجود سپاسگزار باشیم، برگی هستیم که از شاخسار هستی جا مانده-

ایم.....

اکنون که به یاری ایزد یکتا دوره کارشناسی ارشد خود را به پایان رسانده‌ام، وظیفه‌ی خود می‌دانم که از زحمات عزیزانی که مرا در انجام این کار یاری نموده‌اند، تشکر نمایم. در ابتدا از استاد راهنمای گرامیم جناب آقای دکتر عرب به خاطر راهنمایی‌های بی‌دریغ و حمایت‌های همه‌جانبه‌ی ایشان سپاسگزاری نموده، برای ایشان سلامتی و موفقیت روزافزون آرزو می‌نمایم. از استاد مشاور ارجمند جناب آقای دکتر گودرزی که از نقطه نظرات سودمند و مساعدتهای ایشان بهره‌مند شده‌ام کمال تشکر را دارم.

از اساتید داور محترم جناب آقای دکتر باقریان و سرکار خانم دکتر مصدرا الامور به خاطر مطالعه‌ی پایان‌نامه و شرکت در جلسه دفاع قدردانی می‌نمایم.

از دوستان عزیزم بخصوص خانم اشرفی و برومند که مرا در انجام این پروژه یاری نمودند و با مهربانی پاسخگوی پرسش‌های من بودند کمال تشکر را دارم.

زحمات بی‌دریغ و حمایت‌های پدر و مادر عزیزم در طول دوران تحصیل، همواره موجب دلگرمی و آسودگی خاطر برایم بوده است و بی‌شک در سایه‌ی حمایت‌های آنها امروز مرحله‌ی علمی دیگری را با موفقیت به پایان رسانده‌ام. زحمات آنها را ارج می‌نهم و امیدوارم فرزند شایسته و قدرشناسی برای آنها باشم.

همسرم رضا و پسرم محمدرسول به خاطر شکیبایی در این دوران سخت، شایسته‌ی خاص‌ترین تشکر و گرم‌ترین قدردانی هستند از این رو این پایان‌نامه را به ایشان تقدیم می‌دارم.

طاهره مؤذن

بهمن ۱۳۹

چکیده:

مشتقات بنزیمیدازول، یک طبقه‌ی جدید از داروهای ضدانگل هستند که برای درمان عفونت‌های ناشی از انگل‌های متفاوتی مانند گیاردیا اینتستینالیس و تریکوموناس واژینالیس استفاده می‌شوند. در بخش اول پروژه، رابطه کمی ساختار- فعالیت (QSAR) ۴۲ ترکیب از مشتقات بنزیمیدازول به عنوان داروهای ضد انگل گیاردیا اینتستینالیس، با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی با الگوریتم تنظیم بایزین مورد مطالعه قرار گرفت و با روش رگرسیون خطی چندگانه مقایسه گردید. برای انتخاب مهمترین توصیفگرها، رگرسیون خطی مرحله‌ای مورد استفاده قرار گرفت. سپس توصیفگرهای مهم به عنوان ورودی برای ایجاد مدل های QSAR با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه (MLR) و شبکه عصبی (ANN)، استفاده شدند. سری داده‌ها به طور تصادفی به سه سری آموزش، ارزیابی و تست تقسیم گردید و مدل‌های رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی مصنوعی ساخته شدند. اعتبار این مدل‌ها علاوه بر به کارگیری سری تست، توسط تکنیک رد مرحله‌ای تک تک و Y - تصادفی بررسی شد. هر دو روش خطی و غیر خطی توانایی پیش‌بینی خوبی دارند، اما مدل ANN نتایج صحیح‌تری دارد. خطای مجذور میانگین (MSE) برای سری تست توسط مدل های MLR و ANN به ترتیب ۰/۰۴۷ و ۰/۰۳۹ بودند.

در بخش دوم پروژه، رابطه کمی ساختار - فعالیت ۴۹ ترکیب از مشتقات بنزیمیدازول به عنوان داروهای ضد انگل تریکوموناس واژینالیس، مورد پژوهش قرار گرفت. در این تحقیق، سری داده‌ها به طور تصادفی به سه سری آموزش، ارزیابی و تست تقسیم شد که هر یک به ترتیب شامل ۲۹، ۱۰ و ۱۰ ترکیب می‌باشند. مدل رگرسیون خطی چندگانه، با استفاده از ۵ توصیف کننده با قدرت بالایی مقادیر pIC_{50} مربوط به هر یک از ترکیبات را پیش‌بینی نمود. خطای مجذور میانگین (mse) برای سری تست توسط مدل های MLR و ANN به ترتیب ۰/۰۸۷ و ۰/۰۸۹ بودند.

کلیدواژه‌ها: ارتباط کمی ساختار- فعالیت، بنزیمیدازول، شبکه عصبی مصنوعی، رگرسیون خطی چندگانه

نتایج حاصل از این پایان نامه در پوستری تحت عنوان:

Use of Bayesian regularized Artificial Neural Network in a QSAR study of benzimidazole derivatives as new of anti protozoal compounds

در هجدهمین سمینار شیمی تجزیه ایران در دانشگاه زاهدان

و در پوستری تحت عنوان

Linear and nonlinear QSAR study benzimidazole derivatives as novel Anti parasitic chemicals

در سومین سمینار کمومتریکس ایران در تبریز پذیرفته شد.

فهرست مطالب

فصل اول

- ۱-۱- بیماری های انگلی..... ۱
- ۱-۱-۱- انگل و تاریخچه ی رشد و تکامل آن..... ۲
- ۱-۱-۱-۱- شرایط محیطی..... ۳
- ۱-۱-۲- انتقال عامل بیماریزای عفونی..... ۴
- ۱-۳- علائم..... ۴
- ۱-۴- درمان..... ۵
- ۱-۵- گیاردیاسیس..... ۶
- ۱-۵-۱- تاریخچه ی گیاردیا..... ۶
- ۱-۵-۲- سیکل زندگی گیاردیا..... ۷
- ۱-۵-۳- علائم و تشخیص..... ۹
- ۱-۵-۴- درمان..... ۹
- ۱-۶- تریکوموناسیس..... ۱۰
- ۱-۶-۱- تمایز تریکوموناس واژینالیس با دیگر تک یاخنگان..... ۱۱
- ۱-۶-۲- بیماریزایی تریکوموناس واژینالیس..... ۱۱
- ۱-۶-۳- علائم و عوارض..... ۱۲
- ۱-۶-۴- درمان..... ۱۲
- ۲-۱- پیشینه ی کارهای انجام شده..... ۱۳

فصل دوم

- ۱-۲- ارتباط کمی ساختار- فعالیت..... ۱۶
- ۲-۲- مراحل مطالعه ی کمی ساختار- فعالیت (QSAR)..... ۱۶
- ۲-۲-۱- فراهم کردن سری داده ها..... ۱۷
- ۲-۲-۲- رسم و بهینه سازی ساختار هندسی..... ۱۸
- ۲-۲-۳- استخراج توصیفگرها..... ۱۹
- ۲-۲-۴- انتخاب بهترین توصیف کننده ها..... ۲۱
- ۲-۴-۲-۱- روش ورود اجباری..... ۲۲
- ۲-۴-۲-۲- روش جلوبرنده..... ۲۲
- ۲-۴-۲-۳- روش عقب برنده..... ۲۳
- ۲-۴-۲-۴- روش مرحله ای..... ۲۳
- ۲-۵-۲-۲- ساختن مدل مناسب..... ۲۳
- ۲-۶-۲-۲- مدل سازی به کمک روش MLR..... ۲۴
- ۲-۷-۲-۲- شبکه عصبی مصنوعی..... ۲۵
- ۲-۷-۲-۲-۱- سیستم عصبی طبیعی..... ۲۷
- ۲-۷-۲-۲-۲- نرون مصنوعی..... ۲۸
- ۲-۷-۲-۲-۳- توابع انتقال نرون..... ۳۰
- ۲-۷-۲-۲-۴- انواع شبکه های عصبی از نظر برگشت پذیری..... ۳۱

۳۲ معماری شبکه‌های پیشخور ۵-۷-۲-۲
۳۳ مراحل آموزش در شبکه‌های پیشخور ۶-۷-۲-۲
۳۳ ایجاد شبکه ۱-۶-۷-۲-۲
۳۳ مقدار دهی آغازین به وزن‌ها ۲-۶-۷-۲-۲
۳۳ آموزش شبکه ۳-۶-۷-۲-۲
۳۴ روش‌های آموزش ۴-۶-۷-۲-۲
۳۵ آموزش شبکه‌های پیشخور با تکنیک پس انتشار ۷-۷-۲-۲
۳۹ بهبود تعمیم ۸-۷-۲-۲
۴۲ ارزیابی مدل ۸-۲-۲
۴۴ تکنیک‌های سنجش اعتبار ۹-۲-۲
۴۴ ارزیابی متقاطع ۱-۹-۲-۲
۴۴ اعتبارسنجی بیرونی ۲-۹-۲-۲
۴۵ تقسیم مجموعه به آموزش و ارزیابی ۳-۹-۲-۲
۴۵ آزمون Y - تصادفی ۴-۹-۲-۲
۴۵ نرم‌افزارهای مورد استفاده در تحقیق ۳-۲
۴۶ نرم‌افزار Hyperchem ۱-۳-۲
۴۶ نرم‌افزار Dragon ۲-۳-۲
۴۷ نرم‌افزار SPSS ۳-۳-۲
۴۷ نرم‌افزار MATLAB ۴-۳-۲

فصل سوم

۴۹ مدل‌سازی فعالیت دارویی مشتقات بنزیمیدازول به عنوان داروهای ضد انگل ۱-۳
۴۹ سری داده‌ها ۱-۱-۳
۵۲ رسم و بهینه‌سازی ساختار هندسی مولکول‌ها ۲-۱-۳
۵۲ محاسبه توصیفگرهای مولکولی ۳-۱-۳
۵۲ انتخاب بهترین توصیف‌کننده‌ها ۴-۱-۳
۵۳ به دست آوردن مدل نهایی به روش رگرسیون خطی چندگانه (MLR) ۵-۱-۳
۵۷ مدل‌سازی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN) ۶-۱-۳
۵۸ بهینه‌سازی پارامترهای شبکه عصبی ۷-۱-۳
۸۹ انتخاب تعداد لایه‌های شبکه ۱-۷-۱-۳
۵۸ انتخاب نوع الگوریتم آموزشی، نوع تابع انتقال، تعداد متغیرهای ورودی و تعداد گره‌های لایه پنهان ۲-۷-۱-۳
۶۴ بهینه‌سازی پارامتر μ ۳-۷-۱-۳
۵۶ بهینه‌سازی تعداد دوره‌های آموزشی ۴-۷-۱-۳
۶۶ مشخصات و هندسه‌ی شبکه عصبی بهینه ۵-۷-۱-۳
۶۷ ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی ارائه شده و مقایسه‌ی مدل‌ها ۲-۳
۶۸ ارزیابی مدل‌ها با استفاده از سری ارزیابی ۱-۲-۳
۶۹ ارزیابی مدل‌ها با استفاده از سری تست ۲-۲-۳
۷۰ ارزیابی مدل‌ها به روش رد مرحله‌ای تک تک ۳-۲-۳

۷۴آزمون Y- تصادفی
۷۵ارزیابی مدل های ارائه شده با استفاده از پارامترهای آماری
۷۵بررسی میزان مشارکت توصیفگرهای منتخب در شبکه عصبی
۷۷بررسی ارتباط توصیف کننده های ساختاری وارد شده در مدل و فعالیت ضد انگلی
۷۷توصیفگرهای RDF
۷۸توصیفگرهای 2D-autocorrelation
۷۹توصیف کننده های BCUT
۸۰توصیف کننده های GETAWAY
۸۱نتیجه گیری نهایی

فصل چهارم

۸۲مدل سازی فعالیت دارویی مشتقات بنزیمیدازول به عنوان داروهای ضد انگل
۸۲نرم افزارهای مورد استفاده
۸۲سری داده ها
۸۶رسم و بهینه سازی ساختار مولکول ها
۸۶محاسبه و انتخاب توصیفگرهای مهم با روش رگرسیون خطی چندگانه
۹۱مدل سازی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN)
۹۱بهینه سازی پارامترهای شبکه عصبی
۹۱انتخاب تعداد لایه های شبکه
۹۲انتخاب تعداد ورودی های شبکه، نوع تابع انتقال و آموزش و تعداد نرون های لایه ی پنهان
۹۷انتخاب تعداد دوره های آموزش
۹۹بهینه سازی پارامتر μ
۹۹مشخصات و هندسه ی شبکه عصبی بهینه
۱۰۰ارزیابی مدل های بدست آمده و مقایسه مدل ها
۱۰۰ارزیابی مدل ها با استفاده از سری ارزیابی
۱۰۱ارزیابی مدل ها با استفاده از سری تست
۱۰۱ارزیابی مدل ها به روش رد مرحله ای تک تک
۱۰۶آزمون Y- تصادفی
۱۰۷ارزیابی مدل های ارائه شده با استفاده از پارامترهای آماری
۱۰۷بررسی میزان مشارکت توصیفگرهای منتخب در شبکه عصبی
۱۰۸بررسی ارتباط توصیفگرهای انتخاب شده با فعالیت بازدارندگی
۱۰۹توصیفگرهای Topological
۱۱۰توصیفگرهای 3D MORSE
۱۱۰توصیفگرهای Charge
۱۱۱توصیفگرهای functional groups
۱۱۲نتیجه گیری نهایی
۱۱۲آینده نگری
۱۱۳مراجع و منابع

فهرست اشکال

- شکل (۱-۱) - شماتیکی از انگل ۳
- شکل (۲-۱) - سیکل زندگی گیاردیا اینتستینالیس ۸
- شکل (۱-۲) مراحل QSAR ۱۷
- شکل (۲-۲) - شماتیک سلول عصبی طبیعی ۲۸
- شکل (۳-۲) - مدل نرون مصنوعی ۲۹
- شکل (۴-۲) - نرون با یک بردار ورودی ۳۰
- شکل (۵-۲) - برخی از توابع انتقال مورد استفاده در شبکه های عصبی ۳۱
- شکل (۶-۲) - انواع شبکه های عصبی: الف: شبکه عصبی پیشخور ب: شبکه عصبی برگشتی ۳۲
- شکل (۷-۲) - شبکه پیشخور tansig/pureline ۳۳
- شکل (۸-۲) - شیوه آموزش نظارت شده ۳۵
- شکل (۹-۲) - نحوه عملکرد تکنیک پس انتشار در یک شبکه عصبی پیشخور ۳۷
- شکل (۱۰-۲) - تغییرات خطای سری آموزش و سری ارزیابی ۴۱
- شکل (۱-۳) - ساختار عمومی مشتقات بنزیمیدازول ۵۰
- شکل (۲-۳) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه هایی با تابع آموزش لونیبرگ-ماکواریت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۶۱
- شکل (۳-۳) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه هایی با تابع آموزش لونیبرگ-ماکواریت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۶۲
- شکل (۴-۳) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۶۳
- شکل (۵-۳) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۶۴
- شکل (۶-۳) - نمودار میانگین مربع خطا بر حسب پارامتر μ ۶۵
- شکل (۷-۳) - نمودار نمودار میانگین مربع خطا بر حسب تعداد دوره های آموزش متفاوت ۶۶
- شکل (۸-۳) - هندسه شبکه عصبی بهینه ۶۸

- شکل (۳-۹) - نمودار مقادیر پیش بینی شده pIC_{50} توسط الف) روش MLR ب) شبکه عصبی مصنوعی بر حسب مقادیر تجربی برای سری ارزیابی..... ۷۰
- شکل (۳-۱۰) - نمودار مقادیر پیش بینی شده pIC_{50} توسط الف) روش MLR ب) شبکه عصبی مصنوعی بر حسب مقادیر تجربی برای سری تست..... ۷۱
- شکل (۳-۱۱) - نمودار مقادیر پیش بینی شده pIC_{50} توسط الف) روش MLR ب) شبکه عصبی مصنوعی بر حسب مقادیر تجربی به روش رد مرحله ای تک تک..... ۷۴
- شکل (۳-۱۲) - نمودار باقیمانده ها برای کل داده ها الف) با مدل MLR ب) با مدل ANN..... ۷۴
- شکل (۳-۱۳) - مشارکت توصیفگرها در شبکه عصبی بهینه..... ۷۷
- شکل (۴-۱) - اسکلت مولکولی ترکیبات مورد بررسی..... ۸۴
- شکل (۴-۲) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه‌هایی با تابع آموزش لونیگ-ماکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی..... ۹۴
- شکل (۴-۳) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه‌هایی با تابع آموزش لونیگ-ماکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی..... ۹۵
- شکل (۴-۴) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی..... ۹۶
- شکل (۴-۵) - نمودار سه بعدی خطا بر حسب تعداد توصیفگر و تعداد گره برای شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی..... ۹۷
- شکل (۴-۶) - نمودار میانگین مربع خطاها بر حسب تعداد دورهای آموزش متفاوت..... ۹۸
- شکل (۴-۷) - نمودار میانگین مربع خطاها بر حسب پارامتر..... ۹۹
- شکل (۴-۸) - هندسه شبکه عصبی بهینه..... ۱۰۰
- شکل (۴-۹) - نمودار مقادیر پیش بینی pIC_{50} بر حسب مقادیر تجربی برای سری ارزیابی الف) با مدل MLR ب) با مدل ANN..... ۱۰۲
- شکل (۴-۱۰) - نمودار مقادیر پیش بینی شده pIC_{50} بر حسب مقادیر تجربی برای سری تست الف) با مدل MLR ب) با مدل ANN..... ۱۰۳
- شکل (۴-۱۱) - نمودار مقادیر پیش بینی pIC_{50} بر حسب مقادیر تجربی برای کل داده ها الف) با مدل MLR ب) با مدل ANN..... ۱۰۶
- شکل (۴-۱۲) - نمودار باقیمانده ها بر حسب مقادیر واقعی برای کل داده ها الف) با مدل MLR ب) با مدل ANN..... ۱۰۶
- شکل (۴-۱۳) - مشارکت توصیفگرها در شبکه عصبی بهینه..... ۱۰۹

فهرست جداول

- جدول (۱-۲) - توصیفگرهای محاسبه شده توسط نرم افزار Dragon..... ۴۷
- جدول (۱-۳) - ساختار و مقادیر pIC₅₀ ترکیبات مورد بررسی..... ۵۱
- جدول (۲-۳) - کل توصیفگرهای انتخاب شده بوسیله ی رگرسیون خطی چندگانه مرحله به مرحله..... ۵۴
- جدول (۳-۳) - مقادیر mse و R محاسبه شده برای سری ارزیابی برای مدل های ۱۴-۲..... ۵۵
- جدول (۴-۳) - توصیف کننده های وارد شده در مدل MLR منتخب..... ۵۶
- جدول (۵-۳) - ماتریس همبستگی توصیفگرهای منتخب ۵۶
- جدول (۶-۳) - مقادیر عددی توصیفگرهای وارد شده در مدل MLR نهایی ۵۷
- جدول (۷-۳) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ- مارکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد ورودی های مختلف و تعداد گره های متفاوت در لایه پنهان..... ۶۱
- جدول (۸-۳) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ - مارکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان..... ۶۲
- جدول (۹-۳) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۶۳
- جدول (۱۰-۳) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۶۴
- جدول (۱۱-۳) - مقادیر خطای شبکه با مقادیر μ ۶۵
- جدول (۱۲-۳) - مقادیر میانگین مربع خطا در تعداد دوره های آموزشی متفاوت ۶۶
- جدول (۱۳-۳) - مشخصات شبکه بهینه..... ۶۷
- جدول (۱۴-۳) - توصیفگرهای مورد استفاده در شبکه عصبی ۶۷
- جدول (۱۵-۳) - نتایج حاصل از مدل رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی برای سری ارزیابی ۶۹
- جدول (۱۶-۳) - نتایج حاصل از مدل رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی برای سری تست ۷۰
- جدول (۱۷-۳) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی با استفاده از روش رد مرحله ای تک تک..... ۷۲
- جدول (۱۸-۳) - مقادیر ضریب همبستگی برای سری تست و سری ارزیابی بعد از چندین تست Y- تصادفی ۷۵
- جدول (۱۹-۳) - پارامترهای آماری محاسبه شده برای مدل رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی..... ۷۶

- جدول (۳-۲۰) - مثال هایی از اثر توصیفگر MATS7e بر فعالیت دارویی..... ۸۰
- جدول (۴-۱) - سری داده های بکار رفته در مدل سازی..... ۸۴
- جدول (۴-۲) - مقایسه آماره های چند مدل نهایی به دست آمده از روش MLR..... ۸۸
- جدول (۴-۳) - توصیف کننده های وارد شده در مدل MLR به همراه کلاس مربوطه ۸۹
- جدول (۴-۴) - ماتریس همبستگی توصیف کننده های به کار رفته در مدل نهایی..... ۸۹
- جدول (۴-۵) - مقادیر عددی توصیفگرهای منتخب در مدل MLR نهایی..... ۹۰
- جدول (۴-۶) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ - مارکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۹۴
- جدول (۴-۷) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ - مارکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۹۵
- جدول (۴-۸) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۹۶
- جدول (۴-۹) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای سری ارزیابی برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره در لایه پنهان ۹۷
- جدول (۴-۱۰) - مقادیر میانگین مربع خطای شبکه با تغییر تعداد دورهای آموزشی..... ۹۸
- جدول (۴-۱۱) - مقادیر میانگین مربع خطا در مقادیر متفاوت μ ۹۹
- جدول (۴-۱۲) - پارامترهای بهینه شده شبکه عصبی..... ۱۰۰
- جدول (۴-۱۳) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل های برتر MLR و ANN با استفاده از سری ارزیابی ۱۰۱
- جدول (۴-۱۴) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل های برتر MLR و ANN با استفاده از سری تست ۱۰۲
- جدول (۴-۱۵) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل MLR و ANN با روش رد مرحله ای تک تک ۱۰۴
- جدول (۴-۱۶) - مقادیر R برای سری ارزیابی و سری تست بعد از چندین تست Y- تصادفی ۱۰۷
- جدول (۴-۱۷) - پارامترهای آماری محاسبه شده ۱۰۸
- جدول (۴-۱۸) - چند مثال از اثر توصیفگر X0sol ۱۱۰
- جدول (۴-۱۹) - چند مثال از اثر توصیفگر nCONR₂ph و nCOORph بر فعالیت دارویی..... ۱۱۲

مقدمه

۱-۱- بیماریهای انگلی

امروزه در بسیاری از نقاط جهان، بیماریهای مسری مشکلات زیادی را برای جوامع انسانی بوجود آورده است؛ این در حالی است که آسیبها و صدمات و خسارات، کشورهای در حال توسعه را در مقایسه با کشورهای صنعتی بیشتر تحت تأثیر قرار می دهد. در این میان بیماریهای انگلی با انتشاری گسترده به عللی از قبیل فقر، سوء تغذیه، بی سوادی، ازدیاد بی رویه جمعیت، فقدان تسهیلات بهداشتی و دهها عامل دیگر بخش عمده ای از مشکلات را به خود اختصاص می دهد، به گونه ای که در برخی مناطق جهان سهم بیماریهای انگلی در ایجاد خسارات اجتماعی، اقتصادی با برخی بیماریها نظیر سل، بیماریهای مقاربتی و عفونتهای حاد تنفسی برابری می کند [۱].

بیماری انگلی بیماری است که بوسیله ی انگل ایجاد و سرایت داده می شود. این بیماریها می توانند همه ی ارگانیزم های جاندار شامل گیاهان و پستانداران را تحت تأثیر قرار دهند. مطالعه ی بیماریهای انگلی، انگل شناسی^۱ نامیده می شود. بعضی انگلها مثل توکسوپلازما گاندی^۲ و مالاریا مستقیماً باعث بیماری می شوند اما ارگانیزم های دیگر بوسیله ی زهری که تولید می کنند باعث بیماری می شوند.

سرایت و انتقال بیماریهای انگلی به عوامل سه گانه ی زیر بستگی دارد:

۱- وجود میزبان حساس

۲- وجود منبع آلودگی

۳- طرق انتقال آلودگی

در اینجا سه نوع اصلی ارگانیزم هایی که باعث بیماریهای انگلی می شوند ذکر می شود که عبارتند

از:

❖ تک یاخته ← باعث عفونت تک یاخته ای می شود.

^۱-Parasitology

^۲-Toxoplasma gondii

❖ کرم روده ← باعث بیماری کرمی می‌شود.

❖ انگل خارجی

تک یاخته و کرم معمولاً انگل داخلی هستند یعنی داخل بدن میزبان زندگی می‌کنند مانند کرم روده‌ای، در حالیکه انگل خارجی معمولاً روی سطح میزبان زندگی می‌کند مانند شپشه‌ها [۲].

از آنجا که بیماری‌های انگلی دارای سیر مزمن بوده و کمتر با آثار و علائم بالینی همراه هستند لذا افراد آلوده ممکن است بعد از بهبود ظاهری و بدون داشتن هر گونه علائم کلینیکی به صورت ناقلین بیماری در آیند و خود نقش آلوده را برای افراد سالم به عهده بگیرند. به عبارت دیگر نظر به اینکه در افراد ناقل، تعادل بیولوژیکی خاص بین انگل و میزبان بوجود می‌آید، لذا اینگونه ناقلین در حالیکه از صدمات انگل محفوظ هستند در عین حال منبع و ناقل عامل بیماری می‌باشند. بدین جهت آگاهی از نقش بیماری‌های انگلی و راه‌های پیشگیری از آنها از اهمیت خاصی برخوردار است.

۱-۱-۱- انگل و تاریخچه ی رشد و تکامل آن

انگل یا پارازیت^۱ (شکل ۱-۱) به موجودی اطلاق می‌شود که در داخل یا خارج پیکر موجود زنده‌ی دیگری به طور موقت مستقر شده و برای رشد و تکثیر خود از محیط مناسب و مواد غذایی موجود میزبان استفاده می‌کند. لزومی ندارد انگل به میزبان خود آسیب برساند، گاهی هم بصورت مسالمت‌آمیز زندگی می‌کنند. به هر حال خاصیت انگلی این است که بیماری‌زایی داشته باشد و خاصیت میزبان هم دفاع از خود است. از جمله خواص انگل، عفونی کردن، تهاجم، آسیب‌زایی و سم‌زایی است. اگر انگل بتواند به میزبان خود آسیب کافی برساند تغییراتی در بدن میزبان بوجود می‌آید که تظاهرات آن به صورت بیماری خودنمایی می‌کند.

^۱-Parasit

در مورد خواستگاه انگلها از اجداد آزادی، همه ی نظریات توافق دارند که انگلها به طور اتفاقی وارد بدن میزبان شده و پس از انجام موتاسیونهای مختلف، برای محیط جدید سازش یافته و این سازشها یکباره حاصل شده و به تطابق اولیه و در نهایت به تغییر مسیر زندگی آنها منجر شده است [۳].



شکل (۱-۱)- تصویری از یک انگل یا پارازیت [۳]

۱-۱-۱-۱- شرایط محیطی

مهمترین محیط های مناسب انگل در بدن مهره داران، دستگاه گوارشی، خون، ریه ها، حفره عدسی و بافتها می باشد. احتمالاً مواد غذایی متنوع از جمله قندها، پروتئینها، چربیها و آنزیمها با pH مناسب و فقدان اکسیژن و وضع ساختمان اندامها در ایجاد شرایط مساعد نقش دارند. گاهی انگلها محیط بدن میزبان را به نفع خود تغییر می دهند، مثلاً آلودگی به سستدها^۱ باعث کاهش pH اسیدی روده می شود. از محیط های مناسب دیگر برای انگلها، خون و روده است [۳].

^۱-Cestod

۱-۱-۲- انتقال عامل بیماریزای عفونی

آشنایی با روشهای انتقال بیماریهای عفونی برای مقابله با آنها حائز اهمیت است. در صورت آشنایی با راههای انتقال بیماری می توان اکثر بیماریهای عفونی را ریشه کن کرد که این عمل با ایجاد وقفه در گردش عامل بیماریزا در طبیعت بوجود می آید. میکرووبهای بیماریزا به چهار روش عمده انتقال می یابند:

۱- انتقال از طریق تماس مستقیم

۲- انتقال بوسیله ی آب و مواد غذایی

۳- انتقال با تلقیح مستقیم (نیش حشرات)

۴- انتقال از طریق هوا

عموماً انگلها از طریق پوست یا دهان وارد بدن شخص می شوند. به طور تخمینی، ۲۴۰ بیماری از حیوانات به انسانها از طریق انگل می تواند منتشر شود.

۱-۱-۳- علائم

علائم بیماریهای انگلی ممکن است همیشه مشاهده نشود. در واقع ، بعضی علائم شامل کمخونی و کمبود هورمون می شود. بعضی علائم ایجاد شده بوسیله ی هجوم کرمهای مختلف شامل خارش مقعد یا سطح تناسلی، درد شکمی، کاهش وزن ، افزایش اشتها، انسداد روده، اسهال و استفراغ که منجر به آبدایی می شود، مشکلات خواب، حضور کرمها در اسهال، بیقراری، آلرژی، خستگی و عصبیت می باشد [۲].

۱-۱-۴- درمان

داروهای زیادی برای درمان عفونتهای انگلی بکار برده می‌شود که خودشان عامل بالقوه‌ای در تغییر ساختار میزبان هستند. این داروها ابتدا در آزمایشگاه بر روی موشها تست می‌شوند. فقط موشهای فاقد عفونتهای انگلی، کاملاً برای کارهای تحقیقاتی مناسب هستند. از میان آنها، تیبندازول^۱ غیرمستوفکننده‌ی ایمنی و غیرآتشگیر در موشهاست. لوامیزول^۲ بعنوان یک کرم‌کش قوی هم در انسان و هم در طب دامپزشکی بکار می‌رود. فنبندازول^۳ نیز کاربردهای زیادی دارد. آلبندازول^۴ و بنزیمیدازول^۵های دیگر با خواص کرم‌کشی و همچنین ایورمکتین^۶ که یک لاکتون دی‌ساکارید ماکروحلقه و عضوی از خانواده‌ی کرم‌کش آورمکتین^۷ است نیز از داروهای مفید می‌باشند [۴].

برای کاهش شدت عفونتهای کرمی، مدیریت تغذیه به تنهایی یا به همراه داروهای کرم‌کش، می‌تواند مفید باشد، اگر چه طرحهای مدیریت تغذیه اغلب عمل‌نشدنی است. برای درمان این عفونتها، واکسنهایی نیز تولید شدند، اما در بسیاری از کشورها فقدان زیربنای مناسب، گرانی واکسنها، مشکوک بودن ارزش آنها در افراد دچار سوء تغذیه از کاربرد وسیعشان جلوگیری می‌کند [۵].

در این پروژه، تحقیقاتی روی داروهای دارای اثر بازدارندگی روی دو انگل تریکوموناس واژینالیس^۸ و گیاردیا اینتستینالیس^۹ نسبت به میزبان به عمل آمده است که ابتدا شرحی از این دو انگل، بیماری، علل و راههای درمان آنها و پس از آن نتایج تحقیقات بیان می‌شود.

^۱-Thiabendazole

^۲-Levamisole

^۳-Fenbendazole

^۴-Albendazole

^۵-Benzimidazole

^۶-Ivermectin

^۷-Avermectin

^۸-Trichomonas vaginalis

^۹-Giardia Intestinalis