

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه بین‌المللی امام خمینی



دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)

دانشکده علوم پایه

((گروه شیمی))

پایان‌نامه کارشناسی ارشد شیمی تجزیه

عنوان:

بررسی ارتباط کمی ساختار- فعالیت برخی ترکیبات شیمیایی بوسیله
کمومتریکس

استاد راهنما:

دکتر محمد رضا خانمحمدی خرمی

دانشجو:

داود قیداری

بهمن ۱۳۸۹

سپاس کوچکترین واژه می باشد ولی بلندترین سیلاب ها را دارد. . . .

حمد و سپاس مخصوص ذات پاک کبریائی آن معبود بی همتا و آن محبوب یگانه که تمامی کائنات آفریده او و امور آدمیان در کف با کفایت اوست. آن خالق مهربان را سپاس گذارم که قاموس گسترده زندگی مرا به دو واژه مقدس پدر و مادر مزین نمود و وجود گرم آنان را آرام بخش درون پر التهاب من قرار داد.

سپاس می نهم فرزاندگی و فرزندگان را و قدردانی می کنم از اساتید بزرگوارم که پیمانہ وجودم سرشار از شراب ظهور علم و معرفت آنان است. ارج می نهم به ارشادات ارزنده جناب آقای دکتر محمد رضا خانمحمدی که در سمت استاد راهنما، متواضعانه و خردمندانه از خوان فکرت و فضل و دانش خود بهره ها نصیب فرمودند. همچنین از زحمات، مدیر محترم و مهربان گروه شیمی جناب آقای دکتر محمد بیات کمال تشکر سپاس و قدردانی فراوان را دارم.

از هیئت محترم داوران جناب آقای دکتر مجید سلیمانی و سرکار خانم دکتر مرجان نصیری اصل، که زحمت بررسی و قضاوت این پایان نامه را تقبل فرموده اند تشکر و تقدیر می کنم.

در پایان تشکر ویژه دارم از خواهر و برادر عزیزم و از دوستان خیلی خوبم از جمله سرکار خانم دکتر سوزن ساز، مهندس سید محسن بلاذی موسوی، مهندس علی راد، مهندس سید بهزاد حسینی پور، دکتر علی اضغر صفری، دکتر مهدی وثیقی، مهندس قاسمی، مهندس کرمی، مهندس بهروز بهتویی، وهم کلاسی های محترمم از جمله سرکار خانم مروت و سرکار خانم رضایی و تمام کسانی که به هر نحوی در تدوین و ارائه این پایان نامه مرا یاری نموده اند بی نهایت تشکر می نمایم.

تقدیم به پدر مادر مهربانم که اولین
آموزگاران زندگیم و مهمترین مشوقان
من در امر تحصیل.....

بسمه تعالی



دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)
معاونت آموزشی دانشگاه - مدیریت تحصیلات تکمیلی
(فرم شماره ۲۶)

تعهد نامه اصالت پایان نامه

اینجانب **داود هدیدی** دانشجوی رشته **دینی** مقطع تحصیلی **کارشناسی ارشد**
بدین وسیله اصالت کلیه مطالب موجود در مباحث مطروحه در پایان نامه / تز تحصیلی خود، با
عنوان **پروپوزیون با مبانی ساختار تعالی در تفسیر دینی جوسلا کو مینو کس** را تأیید
کرده، اعلام می نمایم که تمامی محتوی آن حاصل مطالعه، پژوهش و تدوین خودم بوده و به
هیچ وجه رونویسی از پایان نامه و یا هیچ اثر یا منبع دیگری، اعم از داخلی، خارجی و یا
بین المللی، نبوده و تعهد می نمایم در صورت اثبات عدم اصالت آن و یا احراز عدم صحت مفاد
و یا لوازم این تعهد نامه در هر مرحله از مراحل منتهی به فارغ التحصیلی و یا پس از آن و یا
تحصیل در مقاطع دیگر و یا اشتغال و ... دانشگاه حق دارد ضمن رد پایان نامه نسبت به لغو و
ابطال مدرک تحصیلی مربوطه اقدام نماید. مضافاً اینکه کلیه مسئولیت ها و پیامدهای قانونی و یا
خسارت وارده از هر حیث متوجه اینجانب می باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو

امضاء و تاریخ

داود هدیدی
۱۹/۱۱/۲۰



دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)
 معاونت آموزشی - مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم تأییدیه هیأت داوران جلسه دفاع از پایان‌نامه / رساله

بدین وسیله گواهی میشود جلسه دفاعیه از پایان‌نامه کارشناسی ارشد داودقیداری دانشجوی رشته شیمی گرایش شیمی - تجزیه تحت عنوان: بررسی مطالعه ارتباط کمی ساختار - فعالیت برخی ترکیبات شیمیایی بوسیله کمومتریکس در تاریخ ۲۰ / ۱۱ / ۱۳۸۹ در دانشگاه برگزار گردید و این پایان‌نامه با نمره ۱۹.۲۵ و درجه عالی... مورد تأیید هیئت داوران قرار گرفت.

ردیف	سمت	نام و نام خانوادگی	مرتبه‌ی دانشگاهی	دانشگاه یا مؤسسه	امضا
۱	استاد راهنما	دکتر محمد رضا خانمحمدی	دانشیار	بین‌المللی امام خمینی (ره)	
۲	داور خارج	دکترمرجان نصیری اصل	دانشیار	دانشگاه علوم پزشکی قزوین	
۳	داور داخل	دکتر مجید سلیمانی	استادیار	بین‌المللی امام خمینی (ره)	
۴	نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر عبدالحسین رحمانی	مربی	بین‌المللی امام خمینی (ره)	

چکیده:

کاندیدایزیس عفونت ناشی از قارچ کانیدیا آلبیکانس است. مشتقات بتراکسازول ها، بنزایمیدازول ها و (۵و۴ - b) پیریدین اکسازول ها دارای اثر مهار کنندگی روی این قارچ هستند .

در پژوهش حاضر در مرحله ی اول سعی شده است با استفاده از روش رگرسیون خطی چند گانه ، فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات مدل سازی و پیش بینی شود . این مشتقات شامل ۶۰ مولکول هستند ، که مقادیر تجربی مهار کنندگی آنها در دسترس است .

در مرحله ی بعد با استفاده از روش Leverage آنالیز به شناسایی مولکولهای پرت پرداخته شد و سپس با استفاده از این روش ۵ مولکول پرت شناسایی و حذف شدند. پس از انجام این مرحله مولکولهای باقیمانده به صورت تصادفی به دو سری کالیبراسیون و پیش بینی به ترتیب شامل ۴۱ و ۱۴ مولکول تقسیم شدند. در ادامه با استفاده از نرم افزار SPSS/PC با روش رگرسیون مرحله ایی ، بهترین مدل با ۱۲ توصیف کننده بدست آمد.

ولی از آنجائیکه ۱۲ توصیف کننده ایی که وارد مدل شده بودند، دارای همبستگی بودند و مقدار Q^2 مربوط به سری پیش بینی این ترکیبات مطلوب نبود، در مرحله ی بعد از روش تصویر سازی متوالی استفاده شد. مراحل این روش بدین صورت بود که در مرحله ی اول گزینش مقدماتی توصیف کننده ها صورت گرفت و سپس با روش رگرسیون مرحله ایی ، مدلی با ۱۳ توصیف کننده بدست آمد.

نتایج بدست آمده حاکی از این موضوع بود، که علی رغم اینکه توصیف کننده هایی که وارد مدل شده بودند، همبستگی نداشتند بلکه دارای Q^2 پیش بینی قابل توجه ای بودند.

در پایان با استفاده از اثر میانگین نسبی نشان داده شد که توصیف کنندههای مورس (3D- MORSE)، RDF و توصیف کنندههای خود ارتباطی دو بعدی دارای مهمترین پارامترهای تعیین کننده در رفتار باز دارندگی ترکیبات مورد بررسی هستند .

فصل اول

- ۱-۱-۱- مقدمه ... ۱
- ۲-۱- کمومتریक्स ۲
- ۳-۱- کاربرد های کمومتریक्स ۳
- ۴-۱- ارتباط کمی ساختار - فعالیت ۵
- ۴-۱-۱- آنالیز هانش ۶
- ۴-۱-۲- آنالیز فری - ویلسون ۷
- ۵-۱- انتخاب داده های مناسب ۸
- ۵-۱-۱- بهینه سازی ساختار مولکولی بوسیله روش های محاسباتی ۹
- ۵-۱-۲- روش های بهینه کردن ساختار مولکولی بر اساس مکانیک مولکولی ۹
- ۵-۱-۳- بهینه سازی ساختار مولکولی بر اساس روش های نیمه تجربی ۱۱
- ۵-۱-۳-۱- روش Austin Model 1 ۱۱
- ۵-۱-۳-۲- روش Parametric Model 3 ۱۲
- ۵-۱-۴- روش های بهینه سازی ساختار مولکولی بر اساس محاسبات ab-initio ۱۲
- ۶-۱- محاسبه توصیف کننده ها ۱۳
- ۶-۱-۱- توصیف کننده های توپولوژیکی ۱۳
- ۶-۱-۲- توصیف کننده های هندسی ۱۴
- ۶-۱-۳- توصیف کننده های الکترونی ۱۴
- ۶-۱-۴- توصیف کننده های فیزیکوشیمیایی ۱۵
- ۶-۱-۵- توصیف کننده های هیبریدی ۱۵
- ۷-۱-۷- گزینش توصیف کننده های موثر ۱۵
- ۷-۱-۱- روش پیش رونده ۱۶
- ۷-۱-۲- روش پس رونده ۱۶
- ۷-۱-۳- روش رگراسیون مرحله ایی ۱۷
- ۸-۱- ارزیابی آماری توصیف کننده های منتخب ۱۷
- ۹-۱- توسعه مدل ۱۷

- ۱۸-۱-۹-۱- مدل های سخت ۱۸
- ۱۸-۲-۹-۱- مدل های نرم ۱۸
- ۱۹-۱۰-۱- ارزیابی اعتبار و پایداری مدل ارائه شده ۱۹
- ۱۹-۱۰-۱- اعتبار سنجی متقاطع یکتایی ۱۹
- ۲۰-۱۰-۱- اعتبار سنجی متقاطع چند تایی ۲۰

فصل دوم : روشهای کمومتریکس مورد استفاده در QSAR

- ۲۱-۱-۲- آنالیز رگرسیون چند گانه ۲۱
- ۲۲-۲-۲- رگرسیون خطی چند گانه ۲۲
- ۲۴-۳-۲- رگرسیون اجزای اصلی ۲۴
- ۲۶-۴-۲- حداقل مربعات جزئی ۲۶
- ۲۸-۵-۲- انواع رگرسیون حداقل مربعات جزئی ۲۸
- ۲۸-۱-۵-۲- PLS_1 ۲۸
- ۲۸-۲-۵-۲- PLS_2 ۲۸
- ۲۸-۳-۵-۲- PLS چند تکه ای (MBPLS) ۲۸
- ۲۸-۴-۵-۲- PLS چند خطی (N-PLS) ۲۸
- ۲۸-۵-۵-۲- کرنل PLS (K-PLS) ۲۸
- ۲۹-۶-۲- شبکه های عصبی مصنوعی ۲۹
- ۲۹-۱-۶-۲- نورونها ۲۹
- ۳۰-۲-۶-۲- ماتریس بایاس و وزن ها ۳۰
- ۳۰-۳-۶-۲- توابع انتقال ۳۰
- ۳۱-۴-۶-۲- توپولوژی شبکه عصبی ۳۱
- ۳۲-۵-۶-۲- آموزش توسط شبکه عصبی مصنوعی ۳۲
- ۳۴-۷-۲- تشخیص داده های پرت ۳۴
- ۳۵-۸-۲- روش تصویر سازی متوالی برای گزینش متغیرها ۳۵

فصل سوم : بیماری عفونت قارچی

۳۷	۳- کاندیدا آلبیکانس چیست
۳۷	۳-۱- کاندیدیاز چیست
۳۷	۳-۲- علت کاندیدیاز
۳۸	۳-۳- علائم بیماری
۳۹	۳-۴- درمان بیماری

فصل چهارم : بخش تجربی و نتایج

۴۱	۴- مقدمه
۴۱	۴-۱- انتخاب سری داده ها
۴۷	۴-۲- رسم مولکول ها و بهینه کردن ساختار
۴۷	۴-۳- محاسبه ی توصیف کننده ها
۴۸	۴-۳-۱- توصیف کننده های بدست آمده از دراگون
۴۹	۴-۳-۲- توصیف کننده های بدست آمده از هایپرکم
۴۹	۴-۴- انتخاب بهترین توصیف کننده ها برای ساختن یک مدل ریاضی
۵۰	۴-۴-۱- انتخاب مدل مناسب توسط رگرسیون خطی چند گانه مرحله ای
۵۲	۴-۴-۵- نتایج آنالیز رگرسیون خطی مرحله ای
۵۵	۴-۴-۶- SPA-MLR
۵۸	۴-۴-۷- ارزیابی داخلی
۵۸	۴-۴-۷-۱- نتایج روش ارزیابی متقاطع یکتایی برای روش SPA-MLR
۶۲	۴-۴-۸- ارزیابی خارجی
۶۳	۴-۴-۸-۱- نتایج روش ارزیابی خارجی
۶۵	۴-۴-۹- محاسبه اثر میانگین نسبی
۶۶	۴-۴-۱۰- توصیف کننده های موثر

- ۶۶ (3D-MORSe) توصیف کننده ی سه بعدی مورس
- ۶۸ RDF توصیف کننده های
- ۶۹ توصیف کننده های خود ارتباطی.
- ۷۱ ۱۱-۴ - نتیجه گیری نهایی و پیشنهاد برای تحقیقات آینده
- ۷۲ منابع
- ۷۵ چکیده انگلیسی.

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۲	جدول ۲-۱- توابع انتقال برای شبکه های عصبی مصنوعی.....
۴۰	جدول ۳-۱- داروهای موضعی موثر به کاندیدا آلبیکانس.....
۴۲	جدول ۴-۱- مقادیر بازدارندگی مشتقات ضدقارچی به همراه میزان بازدارندگی این ترکیبات در مقابل کاندیدا آلبیکانس.....
۴۹	جدول ۴-۲- گروه های مختلف توصیف کننده های قابل محاسبه با Dragon.....
۵۲	جدول ۴-۳- ارقام شایستگی بهترین مدل به دست آمده از روش MLR مرحله ای.....
۵۴	جدول ۴-۴- ضریب همبستگی به دست آمده بین توصیف کننده ها در مدل Stepwise-MLR.....
۵۵	جدول ۴-۵- ارقام شایستگی روش ارزیابی خارجی.....
۵۵	جدول ۴-۶- ارقام شایستگی و نام توصیف کننده ها در مدل SPA-MLR.....
۵۷	جدول ۴-۷- ضریب همبستگی به دست آمده بین توصیف کننده ها در SPA-MLR.....
۵۹	جدول ۴-۸- مقادیر پیش بینی شده و مقادیر تجربی LOO در روش pic_{50}
۶۱	جدول ۴-۹- ارقام شایستگی روش ارزیابی متقاطع یکتایی LOO.....
۶۳	جدول ۴-۱۰- مقادیر پیش بینی شده و مقادیر تجربی pic_{50} در سری ارزیابی خارجی در روش SPA-MLR.....
۶۴	جدول ۴-۱۱- ارقام شایستگی روش ارزیابی خارجی.....
۶۵	جدول ۴-۱۲- توصیف کنند ههای منتخب و ارقام شایستگی مدل SPA-MLR.....

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۲	شکل ۱-۱- مراحل مختلف برای بررسی رابطه ساختار- فعالیت.....
۴	شکل ۲-۱- ارتباط کمومتریکس با سایر علوم و فنون.....
۲۹	شکل ۱-۲- نمایی از یک نرون ساده مصنوعی.....
۳۲	شکل ۲-۲- شبکه های عصبی یک لایه و دو لایه.....
۳۶	شکل ۳-۲- نحوه عملکرد SPA در يك فضای سه بعدي، از پنج بردار اولیه X_3 به عنوان بردار آغازگر انتخاب شده است.....
۴۲	شکل ۱-۴- ساختار شیمیایی و فعالیت ضد قارچی ترکیبات ۱-۶۰ در مقابل کاندیدا آلبیکانس.....
۵۱	شکل ۲-۴- نمودار Leverage را برحسب تعداد نمونه ها نشان می دهد.....
۵۳	شکل ۳-۴- تأثیر تعداد توصیف کننده ها بر روی میزان R^2 در مدل Stepwise- MLR.....
۶۱	شکل ۴-۴- مقادیر تجربی pic_{50} بر حسب اختلاف بین مقادیر پیش بینی شده و مقادیر تجربی.....
۶۲	شکل ۵-۴- مقادیر تجربی pic_{50} برحسب اختلاف بین مقادیر پیش بینی شده LOO و مقادیر تجربی.....
۶۴	شکل ۶-۴- مقادیر تجربی pic_{50} برحسب اختلاف بین مقادیر پیش بینی شده و مقادیر تجربی.....

فصل اول

۱-۱- مقدمه

امروزه بسیاری از دانشمندان شیمی تجزیه به نحوی از روش های ریاضی و آمار استفاده می نمایند که به آن کمومتریکس^۱ اطلاق می شود. یکی از مهمترین زمینه های کاربرد روش های کمومتریکس مطالعه ارتباط بین خواص مولکولها با ویژگی های ساختاری آنها می باشد. این نوع از مطالعات که تحت عنوان ارتباط کمی ساختار- فعالیت^۲ QSAR، و یا ارتباط کمی ساختار- ویژگی^۳ QSPR، شناخته شده اند، به نحوه ارتباط بین خصوصیات مولکولها با ویژگی های ساختاری آنها می پردازد. بررسی رابطه بین ساختار شیمیایی و فعالیت ترکیبات پیش بینی فعالیت ترکیبات جدید را بر اساس اطلاعات مربوط به ساختار شیمیایی آنها امکان پذیر می سازد. پژوهشهای انجام شده زیادی در زمینه مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت ترکیبات شیمیایی مختلف وجود دارد [۱-۴]. از آنجایی که مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی، فیزیکی و شیمیایی بسیاری از ترکیبات در دسترس نیست و اندازه گیری آنها نیز هزینه بر و یا وقت گیر می باشد، از طرفی مقادیر چنین پارامترهایی برای طراحی، کنترل و فهم فرآیندهای شیمیایی، مطالعه رفتار محیطی آنها و همچنین طراحی داروها مورد نیاز می باشد، بنابراین توسعه روشهایی برای تخمین این پارامترها ضروری به نظر می رسد.

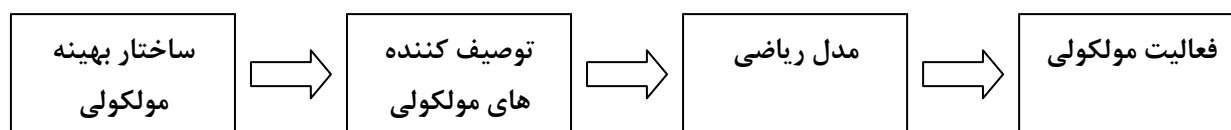
اساس پژوهش حاضر بر روی مطالعه ارتباط ساختار فعالیت یکسری از مشتقات بتراکسازول ها، بنزایمیدازول ها و (۴ و ۵-b) پیریدین اکسازول ها، به عنوان داروی ضد قارچی است.

¹ - Chemometrics

² - Quantitative structure – activity relationships

³ - Quantitative structure – property relationships

شکل (۱-۱) یک نمای کلی از این نوع مطالعات را نشان می دهد.



شکل-۱-۱- مراحل مختلف برای بررسی رابطه ساختار-فعالیت

۱-۲- کمومتریکس

انتشار مقالات جرز،^۱ کووالسکی^۲ و آیزنور^۳ در سال ۱۹۶۹ در مورد کاربرد ماشین یادگیری در طبقه بندی جرمی با تفکیک پایین در مجله شیمی تجزیه^۴ را می توان نقطه شروع کمومتریکس^۵ دانست [۵-۷]. اسوانت ولد^۶ سوئدی در سال ۱۹۷۲ نام کمومتریکس را معرفی کرد. در سال ۱۹۷۴ او و کووالسکی انجمن بین المللی کمومتریکس (ICS) را تأسیس کردند و در نهایت در سال ۱۹۷۵ توسط این انجمن، کمومتریکس به صورت زیر تعریف شد:

کمومتریکس یک روش شیمیایی است که از روش های ریاضی و آمار جهت طراحی و یا انتخاب یک روش مناسب برای آزمایش استفاده می کند و یا برای حصول حداکثر اطلاعات شیمیایی از داده های حاصل از یک فرایند شیمیایی به کار می رود. در حال حاضر کمومتریکس به عنوان یک شاخه علمی جدید شناخته شده است و با توجه به پیشرفت در دستگاههای هوشمند و خودکار آزمایشگاهی و همچنین امکان استفاده از کامپیوترهای قدرتمند و نرم افزارهای فراوان به سرعت در حال توسعه یافتن می باشد. امروزه گروه های تحقیقاتی متعددی در ایران در زمینه روشهای متعدد کمومتریکس فعالیت می کنند [۸].

¹ - Jurs

² - Kowalski

³ - Isenhour

⁴ - Analytical Chemistry

⁵ - Chemometrics

⁶ - Svante wold

۱-۳- کاربردهای کمومتریکس

دامنه کاربردهای کمومتریکس بسیار گسترده است. کمومتریکس در سینتیک و مطالعات تعادلی در شیمی فیزیک، بهینه سازی واکنشهای شیمی آلی، مطالعه کمی ساختار- فعالیت، شیمی تئوری، کروماتوگرافی و طیف سنجی^۱، طراحی و کنترل فرآیندهای صنعتی، شیمی قضایی^۲، ژئوشیمی، شیمی غذایی و سایر زمینه های دیگر شیمی کاربرد فراوانی دارد.

گلادی^۳ که از پیشروان کمومتریکس می باشد، کاربردهای کمومتریکس را به صورت زیر طبقه بندی کرده است:

۱- طراحی و آزمایش^۴

۲- تحلیل داده ها^۵

۳- طبقه بندی^۶

۴- درجه بندی و رگرسیون

شکل ۱-۲ ارتباط کمومتریکس با سایر علوم و فنون را نشان می دهد. در سمت چپ شکل علمی قرار دارند که کمومتریکس را توانا می سازند و تماماً بر پایه ریاضیات استوارند. از آنجا که آمار بر پایه ریاضی بنا نهاده شده است، می توان آمار را بین کمومتریکس و ریاضی دانست. به دلیل استفاده کمومتریکس از نرم افزارها و برنامه های کامپیوتری، کامپیوتر نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. همچنین فنون مهندسی به ویژه مهندسی شیمی و مهندسی فرآیند تا حد زیادی با کمومتریکس ارتباط دارند.

¹ - Spectroscopy

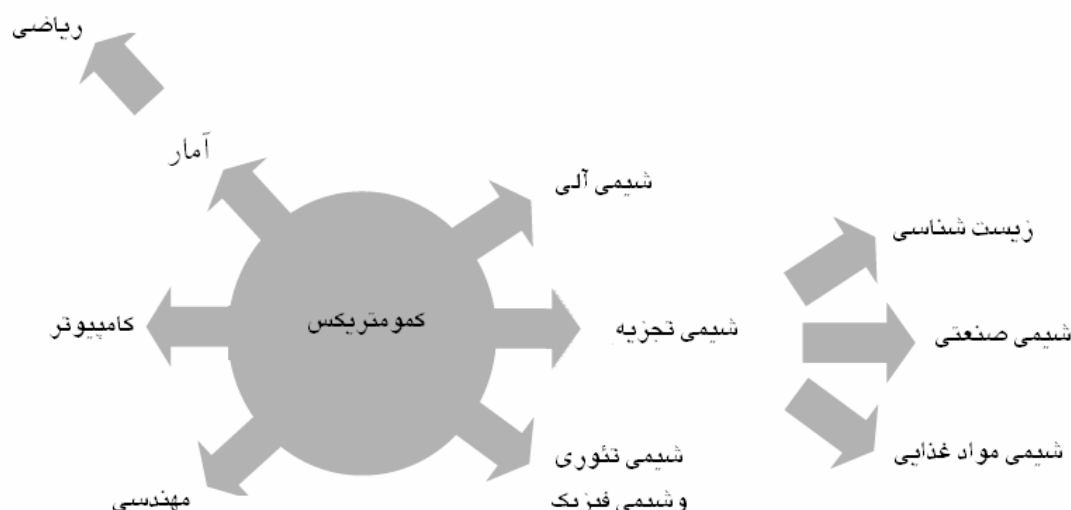
² - Forensic Chemistry

³ - Geladi

⁴ - Experimental design

⁵ - Data analysis

⁶ - Classification



شکل ۱-۲- ارتباط کمو متریکس با سایر علوم و فنون

در سمت راست شکل شاخه های علم شیمی قرار گرفته اند که از کمو متریکس سود می برند. بدون شک کاربرد کمو متریکس در گرایش شیمی تجزیه است، ولی بدین معنی نیست که کمو متریکس به شیمی تجزیه محدود می شود. شیمییدان هائی که در زمینه های محیط زیست، زیست شناسی، صنایع غذایی، ژئوشیمی و شیمی قضائی فعالیت می کنند نیاز به اندازه گیری های تجزیه ای دقیق و استفاده از روشهای آنالیز چند متغیره دارند و لذا برای تفسیر داده های خود نیازمند استفاده از روشهای کمو متریکس می باشند. وابستگی شیمی آلی به کمو متریکس تا حدی متفاوت است. کمو متریکس می تواند برای بهینه سازی شرایط واکنش در شیمی آلی و یا در زمینه ارتباط کمی ساختار- فعالیت برای طراحی داروها استفاده شود. نهایتاً شاخه های مختلف شیمی فیزیک مانند طیف سنجی، سینتیک و علم مواد نیز به روشهای کمو متریکس مانند آنالیزهای چند متغیره و یا روشهای تفکیک پیک نیاز دارند.^۱

^۱ - Curve resolution

۴-۱- ارتباط کمی ساختار- فعالیت^۱

مطالعه ارتباط بین خواص شیمیایی ترکیبات مختلف با ویژگی های ساختاری آنان یکی از مهمترین کاربردهای روشهای کمومتریکس می باشد که تحت عنوان ارتباط کمی ساختار- ویژگی (QSPR) و یا ارتباط کمی ساختار- فعالیت (QSAR) نامیده می شود. با دانستن ارتباط بین ساختار ترکیبات با ویژگی های شیمیایی و با فعالیت دارویی آنها می توان ویژگی ترکیبات جدید و یا فعالیت داروهای جدید را با توجه به ساختار شیمیایی آنها پیش بینی کرد. با توجه به اینکه اندازه گیری بسیاری از ویژگی های شیمیایی و یا فعالیت داروها نیازمند صرف زمان و هزینه زیادی می باشد و نیز دانستن مقادیر مربوط به این پارامترها در طراحی، کنترل و فهم فرآیندهای شیمیایی مورد نیاز است، وجود روشهایی برای پیش بینی و یا تخمین آنها بسیار مفید و ضروری به نظر می رسد. به همین دلیل امروزه مطالعه کمی ساختار- فعالیت به عنوان یکی از مراحل اساسی در توسعه داروهای جدید محسوب می شود.

نخستین مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت شیمیایی ترکیبات توسط میر^۲ و اورتون^۳ در سال ۱۹۰۰ انجام شد [۹-۱۰]. آنها دریافتند که میزان قدرت داروهای بیهوشی به میزان چربی دوستی^۴ آنها یعنی تمایل داروها برای حل شدن در چربی نسبت به آب، بستگی دارد. این کشف به عنوان آغاز مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت در نظر گرفته می شود.

یکی از مفاهیم مهم در مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت مفهوم گیرنده^۵ بیولوژیکی می باشد. مولکول دارو باید به طور کاملاً ویژه با پروتئین خاصی که در به وجود آوردن بیماری مورد نظر نقش دارد بر هم کنش کند.

^۱ - Quantitative structure – activity relationships

^۲ - Meyer

^۳ - Overton

^۴ - Lipophilicity

^۵ - Receptor

در سال ۱۹۶۴ با معرفی دو روش اکسترا ترمودینامیک^۱ برای نخستین بار از ارتباط کمی ساختار- فعالیت در طراحی داروها استفاده شد.

۱-۴-۱- آنالیز هانش^۲

این روش بر اساس رابطه خطی انرژی آزاد^۳ (LFER) بین فعالیت های بیولوژیکی داروها و ویژگی های شیمی فیزیکی استخلافهای شیمیایی مختلف در مکان های متفاوت ساختار ترکیب پایه می باشد [۱۱-۱۲]. معادله هانش را می توان به شکل کلی زیر بیان کرد:

$$Y = bx + e \quad (1-1)$$

پارامتر e بیانگر بردار باقیمانده ها بین فعالیت های مشاهده شده و محاسبه شده است و b بردار ضرایب رگرسیون است.

فعالیت بیولوژیکی نیز به صورت لگاریتم عکس غلظتی که لازم است تا ایجاد یک اثر بیولوژیکی نماید تعریف شود:

$$Y = \text{Log } 1/C \quad (2-1)$$

به دلیل اینکه معادله هانش از مفهوم انرژی آزاد کمپلکس دارو- گیرنده مشتق شده است. به عنوان یک رابطه خطی انرژی آزاد (LFER) در نظر گرفته می شود.

¹ - Extra- thermodynamic

² - Hansch analysis

³ - Linear free energy relationship