





دانشگاه سبزابل

مدیریت تحصیلات تکمیلی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته شیمی تجزیه

غربالگری مجازی بر اساس ساختار و لیگاند و مطالعه کیوسار

سه بعدی برای شناسایی آگونست های جدید GPR 119

استاد راهنما :

دکتر فرشته شیری

استاد مشاور:

دکتر محمود سنچولی

تهیه و تدوین :

مریم تیموری

شهریور ۹۳

تقدیم به

پدرم عزیزم:

ای پدر از تو هر چه می گویم باز هم کم می آورم، خورشیدی شدی و از روشنی ات جان
گرفتم و در ناامیدی ماندم را کشیدی و لبریزم کردی از شوق، اکنون حاصل دستان خسته
ات رمز موفقیتم شد، به خودم تبریک می گویم که تو را دارم و دنیا با همه بزرگیش مثل تو
را ندارد.....

و

مادر مهربانم:

و تو ای مادر، ای شوق زیبایی نفس کشیدن، ای روح مهربان هستی ام، تو رنگ شادی هایم

شدی و لحظه ها را با تمام وجود از من دور کردی و عمری هستی ها را به جان خریدی تا اکنون

توانستی طعم خوش پروزی را به من پخشانی.

و

تقدیم به

همسر من:

به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و

آسایش برای من فراهم آورده است.

و

پدر و مادر، مسموم:

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه‌ی ایشار و از خودگذشتگی، به پاس عاطفه‌ی سرشار و گرمای امید

بخش وجودشان و قلب‌های بزرگشان که فریادس است و به پاس محبت‌های بی‌دریشان که هرگز

فروکش نمی‌کند.

و

تقدیم به

برادران و خواهران عزیز و دوست داشتنی ام

تشکر و قدردانی

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند. و سلام و دورد بر محمد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان و امدار وجودشان است؛ و نفرین پیوسته بر دشمنان ایشان تا روز رستاخیز...

تشکر و قدردانی خود را تقدیم می دارم به محضر استاد عزیزم سرکار خانم دکتر فرشته شیرینی که در کمال سع صدر با حسن خلق و فروتنی از هیچ کجی در این عرصه بر من دریغ نمودند و زحمت راهنمایی این رساله را به عهده گرفتند. از استاد گرامی جناب آقای دکتر پرویا که می که

زحمت داوری این رساله را منتقل شدند قدردانی و تشکر می‌نمایم و از استادگراقدرم

جناب آقای دکتر محمود سنجولی که زحمت مشاوره این پایان نامه را بر عهده گرفتند، کمال تشکر

را دارم. همچنین از جناب آقای دکتر علیرضا سام زاده کرمانی به عنوان نماینده تحصیلات

تکمیلی که قبول زحمت نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

باشد که این خردترین، بخش از زحمات آنان را پاس گوید.

مریم تیموری

شهریور ۱۳۹۳

چکیده

گیرنده جفت شده پروتئین G 119 (GPR 119) یک هدف جالب و امیدوارکننده برای درمان بیماری دیابت نوع ۲ (T2DM) است. در این تحقیق، روابط کمی ساختار-فعالیت سه بعدی، الحاق کردن مولکولی و غربالگری مجازی بر روی یک سری از آگونیست‌های جدید GPR 119 انجام شد. نتایج، توانایی پیش‌بینی و قابلیت اطمینان بالایی از مدل‌ها را نشان داد. یک مدل فارماکوفوری کیفی با استفاده از الگوریتم Hip-Hop ساخته شد. این مدل رضایت بخش بوده و از آن برای جستجو در پایگاه داده ZINC در غربالگری مجازی استفاده شد. غربالگری مجازی براساس مدل فارماکوفوری و الحاق کردن مولکولی انجام شد. به علاوه، تحلیل *in silico* ADME و ارزیابی خطرسمیت بر روی ۷ ترکیب پیشنهاد شده با بالاترین تابع نمره‌دهی الگوریتم GOLD انجام شد و با محدوده‌های استاندارد مقایسه شد. ۶ ترکیب برنده جدید دارای چهارچوب‌های جدید بوده و به عنوان کاندیداهای دارویی جدیدی برای مهار کردن پروتئین GPR 119 پیشنهاد شدند.

کلمات کلیدی: GPR 119، فارماکوفور، الحاق کردن مولکولی، غربالگری مجازی، ADME، ارزیابی خطرسمیت،

الگوریتم GOLD

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و کلیات

۲	۱-۱- مقدمه
۲	۲-۱- تعریف کمومتریکس
۴	۳-۱- ارتباط کمی ساختار فعالیت (کیوسار)
۶	۱-۳-۱- اهداف مطالعه کیوسار
۶	۲-۳-۱- انواع روش‌های کیوسار
۶	الف: بر مبنای بعد
۷	ب: بر اساس نوع روش کمومتری استفاده شده
۷	۳-۳-۱- کاربردهای کیوسار
۸	۴-۱- روش کیوسار کلاسیک
۹	۵-۱- روش کیوسار سه بعدی
۹	۱-۵-۱- آنالیز صورت بندی فعال زیستی
۱۰	۲-۵-۱- برخط کردن مولکول‌ها
۱۰	۱-۲-۵-۱- برخط کردن اتم به اتم
۱۰	۲-۲-۵-۱- برخط کردن بر اساس فارماکوفور
۱۱	۳-۲-۵-۱- برخط کردن بر اساس سایت‌های اتصال
۱۱	۴-۲-۵-۱- برخط کردن بر اساس صورت بندی‌های چندگانه
۱۱	۳-۵-۱- یافتن بهترین جهت‌گیری در فضا
۱۲	۴-۵-۱- آنالیز میدان مولکولی مقایسه‌ای (کومفا)
۱۲	الف: تاریخچه کومفا
۱۲	ب: مراحل انجام کومفا
۱۴	ج: معایب و مزایای روش کومفا
۱۵	۵-۵-۱- انتخاب مجموعه آموزش و آزمون
۱۶	۶-۱- فرضیات در روش کیوسار سه بعدی
۱۷	۷-۱- مراحل مدل‌سازی در کیوسار
۱۷	۱-۷-۱- انتخاب سری مولکولی
۱۸	۲-۷-۱- ترسیم مولکول‌ها
۱۹	۳-۷-۱- بهینه کردن ساختار مولکول‌ها
۱۹	۱-۳-۷-۱- روش مکانیک مولکولی
۱۹	۲-۳-۷-۱- روش‌های نیمه تجربی
۱۹	۴-۷-۱- محاسبه توصیف‌کننده‌های مولکولی
۲۱	۱-۴-۷-۱- توصیف‌کننده‌های ساختاری

- ۲۱-۲-۴-۷-۱-۱ توصیف‌کننده‌های توپولوژیکی.....
- ۲۲-۳-۴-۷-۱-۱ توصیف‌کننده‌های الکترونی.....
- ۲۲-۴-۴-۷-۱-۱ توصیف‌کننده‌های هندسی.....
- ۲۳-۵-۴-۷-۱-۱ توصیف‌کننده‌های کوانتوم شیمیایی.....
- ۲۳-۵-۷-۱-۱ مدل‌سازی و انتخاب بهترین مدل.....
- ۲۴-۶-۷-۱-۱ ارزیابی اعتبار مدل.....
- ۲۴-۱-۶-۷-۱-۱ روش‌های اعتبارسنجی در مدل‌های کیوسار سه بعدی.....
- ۲۵-۱-۱-۶-۷-۱-۱ ضریب همبستگی (r).....
- ۲۵-۲-۱-۶-۷-۱-۱ ضریب تعیین چندگانه یا ضریب همبستگی پیرسون (r^2).....
- ۲۶-۳-۱-۶-۷-۱-۱ اعتبارسنجی متقاطع (CV).....
- ۲۶-۴-۱-۶-۷-۱-۱ ضریب همبستگی پیش‌بینی شده (r^2_{pred}).....
- ۲۷-۵-۱-۶-۷-۱-۱ آنالیز Bootstrapping.....
- ۲۷-۶-۱-۶-۷-۱-۱ پارامترهای Tropsha.....
- ۲۸-۷-۷-۱-۱ تفسیر مدل.....
- ۲۸-۸-۱-۱ مقیاس‌گذاری.....
- ۲۹-۹-۱-۱ روش‌های آماری مورد استفاده برای ساخت مدل‌های کیوسار.....
- ۲۹-۱-۹-۱-۱ رگرسیون خطی ساده.....
- ۲۹-۲-۹-۱-۱ رگرسیون خطی چندگانه.....
- ۳۱-۳-۹-۱-۱ حداقل مربعات جزئی.....
- ۳۱-۴-۹-۱-۱ آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA) و رگرسیون اجزای اصلی (PCR).....
- ۳۲-۱۰-۱-۱ فارماکوفور.....
- ۳۳-۱-۱۰-۱-۱ ویژگی‌های فارماکوفور.....
- ۳۴-۱-۱-۱۰-۱ پذیرنده پیوند هیدروژنی.....
- ۳۴-۲-۱-۱۰-۱ پذیرنده پیوند هیدروژنی (چربی).....
- ۳۴-۳-۱-۱۰-۱ دهنده پیوند هیدروژنی.....
- ۳۵-۴-۱-۱۰-۱ آبگریزی.....
- ۳۵-۵-۱-۱۰-۱ آبگریزی آلیفاتیک.....
- ۳۵-۶-۱-۱۰-۱ آبگریزی آروماتیک.....
- ۳۶-۷-۱-۱۰-۱ بار منفی.....
- ۳۶-۸-۱-۱۰-۱ قابل یونیزه شدن منفی.....
- ۳۶-۹-۱-۱۰-۱ بار مثبت.....
- ۳۶-۱۰-۱-۱۰-۱ قابل یونیزه شدن مثبت.....
- ۳۷-۱۱-۱-۱۰-۱ حلقه آروماتیک.....
- ۳۷-۲-۱۰-۱-۱ مدل‌سازی فارماکوفوری.....
- ۳۷-۱-۲-۱۰-۱-۱ مدل‌سازی فارماکوفوری بر اساس لیگاند.....
- ۳۹-۲-۲-۱۰-۱-۱ مدل‌سازی فارماکوفوری بر اساس ساختار ترکیب هدف.....
- ۴۰-۳-۲-۱۰-۱-۱ کاربردهای روش‌های فارماکوفور.....

۴۰۱-۳-۲-۱۰-۱- غربالگری مجازی
۴۱۱-۳-۲-۱۰-۱- غربالگری مجازی بر اساس ساختار ترکیب هدف
۴۲۲-۱-۳-۲-۱۰-۱- غربالگری مجازی بر اساس لیگاند
۴۲۲-۳-۲-۱۰-۱- طراحی دی نوو
۴۳۱۱-۱- روش‌های تعیین ساختار
۴۳۱-۱۱-۱- کریستالوگرافی اشعه ایکس
۴۴۲-۱۱-۱- طیف‌سنجی NMR
۴۵۳-۱۱-۱- مدل‌سازی همسانی
۴۵۱۲-۱- الحاق کردن مولکولی
۴۶۱-۱۲-۱- شناخت سایت اتصال
۴۷۲-۱۲-۱- اجزای اصلی برنامه الحاق کردن مولکولی
۴۸۳-۱۲-۱- انواع الگوریتم‌های جستجو
۴۸۱-۳-۱۲-۱- الگوریتم مونت کارلو
۴۸۲-۳-۱۲-۱- الگوریتم تابو و شبیه‌سازی پخت
۴۹۳-۳-۱۲-۱- الگوریتم ژنتیک
۴۹۴-۱۲-۱- محاسبه نمره‌دهی
۴۹۵-۱۲-۱- فرآیند الحاق کردن مولکولی
۵۰۱-۵-۱۲-۱- آماده‌سازی پروتئین
۵۱۲-۵-۱۲-۱- ساختن لیگاند
۵۲۳-۵-۱۲-۱- تنظیم نمودن شبکه اتصال
۵۲۶-۱۲-۱- آنالیز و تحلیل نتایج
۵۲۷-۱۲-۱- ارزیابی نتایج

فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده

۵۵۱-۲- مقدمه
۵۶۲-۲- مروری بر مطالعات انجام شده کیوسار
۵۸۳-۲- مروری بر مطالعات انجام شده بر روی بیماری دیابت توسط روش‌های کیوسار

فصل سوم: مواد و روش‌ها

۶۴۱-۳- مقدمه
۶۴۲-۳- نرم‌افزارها
۶۵۳-۳- مواد و روش‌ها
۶۵۱-۳-۳- مجموعه داده تحت بررسی
۷۱۲-۳-۳- مدل‌سازی مولکولی و برخط کردن
۷۳۳-۳-۳- مطالعه کومفا
۷۳۴-۳-۳- اعتبارسنجی مدل
۷۵۵-۳-۳- الحاق کردن مولکولی

۷۶ توليد فارماکوفور سه بعدی..... ۳-۳-۶
۷۶ غربالگری مجازی..... ۳-۳-۷
۷۷ مطالعات ADME و ارزیابی خطر سمیت..... ۳-۳-۸

فصل چهارم: نتایج و بحث

۸۰ مقدمه..... ۴-۱
۸۰ نتایج..... ۴-۲
۸۰ آنالیز کومفا..... ۴-۲-۱
۸۵ آنالیز مدل سازی فارماکوفوری..... ۴-۲-۲
۹۸ نتایج الحاق کردن مولکولی..... ۴-۲-۳
۹۹ نتایج غربالگری مجازی..... ۴-۲-۴
۱۰۲ آنالیز ADME توسط کامپیوتر و ارزیابی خطر سمیت..... ۴-۲-۵
۱۰۴ نتیجه گیری کلی..... ۴-۳
۱۰۵ پیشنهادات..... ۴-۵
۱۰۶ منابع.....

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول 1A: ساختار شیمیایی و مقادیر EC ₅₀ تجربی برای ترکیبات با ساختار کلی I.....	۶۶
جدول 1B: ساختار شیمیایی و مقادیر EC ₅₀ تجربی برای ترکیبات با ساختار کلی II.....	۶۶
جدول 1C: ساختار شیمیایی و مقادیر EC ₅₀ تجربی برای ترکیبات با ساختار کلی III.....	۶۸
جدول 1D: ساختار شیمیایی و مقادیر EC ₅₀ تجربی برای ترکیبات با ساختار کلی IV.....	۶۹
جدول 1E: ساختار شیمیایی و مقادیر EC ₅₀ تجربی برای ترکیبات با ساختار کلی V.....	۷۰
جدول ۴-۱: پارامترهای آماری مدل‌های کومفا و کومفای تمرکز میدانی.....	۸۲
جدول ۴-۲: مقادیر pEC ₅₀ مشاهده شده، پیشگویی شده، و باقی مانده ترکیبات مجموعه آموزش و آزمون مدل کومفای تمرکز میدانی.....	۸۴
جدول ۴-۳: نتایج اعتبارسنجی مدل فارماکوفوری HYP1.....	۸۶
جدول ۴-۴: ساختارها و مقادیر Gold fitness ترکیبات برنده.....	۱۰۰
جدول ۴-۵: پارامترهای فارماکوکنتیک ترکیبات برنده بازیابی شده با استفاده از Qikprop.....	۱۰۳
جدول ۴-۶: پذیرش ترکیبات برنده در محدوده استاندارد برای پارامترهای محاسباتی خطر سمیت.....	۱۰۴

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱: تغییرات میدان‌های فضائی و الکترواستاتیک در مطالعات کومفا.....	۱۴
شکل ۲-۱: نمایی از روش PCA.....	۳۲
شکل ۳-۱: فرآیند الحاق کردن مولکولی.....	۵۰
شکل ۱-۳: ساختار ترکیب ۴۰، زیرساختار مشترک به صورت پر رنگ نشان داده شده است.....	۷۲
شکل ۲-۳: مولکول‌های تراز شده به روش Distill.....	۷۲
شکل ۳-۳: فلوچارت مراحل غربالگری مجازی.....	۷۷
شکل ۱-۴: مقدار EC ₅₀ پیشگویی شده بر حسب مقدار واقعی برای مدل کومفای تمرکز میدانی.....	۸۳
شکل ۲-۴: Contour map های میدان‌های فضائی مدل کومفای تمرکز میدانی.....	۸۳
شکل ۳-۴: Contour map های میدان‌های الکترواستاتیک مدل کومفای تمرکز میدانی.....	۸۳
شکل ۴-۴: مدل فارماکوفوری بر اساس فعال‌ترین ترکیب.....	۸۶
شکل ۵-۴: بهترین صورت بندی الحاق شده فعال‌ترین ترکیب (ترکیب ۴۰) در سایت اتصال GPR 119.....	۹۹

فصل اول:

مقدمه و کلیات

۱-۱- مقدمه

همراه با توسعه و پیشرفت تکنولوژی، شیمی دانان با حجم گسترده‌ای از داده‌ها روبه‌رو هستند. بنابراین استخراج الگوهای مهم از میان این داده‌ها یک مسئله مهم در شیمی نوین است. امروزه روش‌های آماری به طور موفقیت‌آمیزی به حل مسائل شیمی کمک می‌کند که به این روش‌ها اصطلاحاً کمومتریکس^۱ گفته می‌شود. کمومتریکس شاخه علمی مهمی است که دارای کاربردهای فراوانی در بیشتر شاخه‌های علوم مانند آمار چند متغیره، مدل‌سازی ریاضی، علوم کامپیوتر و شیمی تجزیه است. این موضوع باعث شده تا در بسیاری از منابع از کمومتریکس به عنوان فرزند ریاضیات، کامپیوتر و شیمی نام برده شود. بنابراین گسترش سریع فناوری به خصوص در قسمت‌های مربوط به کاربرد کامپیوتر در شیمی تجزیه موجب پیشرفت‌های سریعی در زمینه کمومتریکس در چند سال اخیر شده است. امروزه پیشرفت در علوم کامپیوتر و روش‌های محاسباتی منجر به جایگزینی روش‌های منطقی و محاسباتی به جای روش‌های سنتی و تصادفی در طراحی دارو شده است، این موضوع باعث صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی و پژوهشی می‌شود. هدف از این فصل بیان تعاریف و مفاهیم مقدماتی در فرآیند طراحی محاسباتی دارو است.

۱-۲- تعریف کمومتریکس

تاکنون تعاریف مختلفی برای کمومتریکس ارائه شده که تقریباً همه معانی مشابهی دارند. اولین بار، عبارت کمومتریکس در آغاز دهه ۱۹۷۰ توسط شیمی‌دان آلی سوئدی به نام استوانت ولد^۲ معرفی گردید. طبق تعریف ولد، "کمومتریکس نباید از شیمی جدا شود و یا حتی به عنوان شاخه‌ای جداگانه در شیمی در نظر گرفته

^۱ Chemometrics

^۲ Svante wold

شود، بلکه باید در تمام زمینه‌های شیمی قابل کاربرد باشد.^۱

پس از مدت زمان کوتاهی در سال ۱۹۷۴، ولد با همکاری شیمی‌دان آمریکایی به نام برچ. آر. کووالسکی^۱، انجمن بین‌المللی کمومتریکس (ICS) را بنیان نهاد (Zwanziger and Geiß, 1997) با تأسیس انجمن بین‌المللی کمومتریکس، این شاخه از علم به سرعت رشد کرد و گسترش یافت، به گونه‌ای که امروزه در زمینه‌های مختلف شیمی، به خصوص شیمی تجزیه کاربردهای فراوانی دارد. تعریف ارائه شده توسط انجمن بین‌المللی کمومتریکس به طور خلاصه بدین صورت است: کمومتریکس در موقعیت کنونی یک مجموعه‌ای از قواعد شیمی است که امکان به کارگیری علوم ریاضی و آمار را در موارد زیر مهیا می‌کند:

- ارزیابی و تفسیر داده‌های شیمیایی
- بهینه‌سازی و شبیه‌سازی فرآیندها و آزمایش‌های شیمی تجزیه‌ای
- استنتاج اطلاعات شیمیایی و تجزیه‌ای از داده‌های تجربی.

کووالسکی و فرانک کمومتریکس را به عنوان شاخه‌ای از علم شیمی که از ریاضی و آمار و کامپیوتر جهت طراحی آزمایش‌های بهینه‌سازی، برقراری ارتباط بین نتایج آزمایش با متغیرهای آزمایشی و همچنین استخراج اطلاعات از سیستم‌های شیمیایی، استفاده می‌کند، تعریف کرده‌اند (Frank and Kowalski, 1982).

بر اساس تعریف رایجی که توسط ماسارت ارائه شده است، کمومتریکس یک نظام شیمیایی است که از ریاضیات، آمار و منطق برای طراحی یا انتخاب روش‌های تجربی بهینه، ارائه حداکثر اطلاعات شیمیایی توسط تجزیه و تحلیل داده‌های شیمیایی، و بدست آوردن دانش درباره سیستم‌های شیمیایی، استفاده می‌کند (Massart *et al.*, 1988).

به طور کلی کمومتریکس شاخه‌ای بین رشته‌ای^۲ شامل کاربرد آمار چند متغیره، مدل‌سازی ریاضی، علوم

¹ Brach R. kowalski

² International Chemometrics Society (ICS)

³ Interdisciplinary

کامپیوتر و شیمی تجزیه است. دو مجله مهم «مجله کمومتریکس»^۱ (انتشارات جان وایلی^۲) و «کمومتریکس و سیستم‌های آزمایشگاهی هوشمند»^۳ (انتشارات الزویر^۴)، مقالاتی را راجع به تکنیک‌های کمومتریکس به چاپ می‌رسانند. همچنین در مجله‌های مربوط به شیمی و روش‌های تجزیه‌ای نظیر *Analytical Chemistry*، *Talanta*، *Analyst* و *Analytical Chimica Acta*، نیز بخشی به مقالات کمومتریکس اختصاص دارد.

کمومتریکس کاربردهای فراوانی دارد، از جمله آن‌ها می‌توان به طراحی دارو^۵، آنالیز داده‌ها، بهینه‌سازی سنتز، تشخیص بیماری‌ها در علوم پزشکی، تعیین خواص مواد و غیره اشاره کرد.

در میان کاربردهای مختلف کمومتریکس یکی از مهم‌ترین و شاخص‌ترین این کاربردها، بررسی ارتباط کمی ساختار - فعالیت^۶ (QSAR) یا کیوسار است، که خواص مولکول‌ها را به ویژگی‌های ساختاری آن‌ها نسبت می‌دهد.

۳-۱- ارتباط کمی ساختار فعالیت (کیوسار)

ارتباط کمی ساختار - فعالیت در ساده‌ترین تعریف یک روش برای ساخت مدل‌های محاسباتی و ریاضی است، که تلاش می‌کند ارتباط آماری معناداری را بین ساختار و عملکرد برقرار کند (Brereton, 2003). هدف از مطالعات کمی ساختار - فعالیت پیدا کردن رابطه‌ای است که بین رفتار فیزیکوشیمیایی یک مولکول با پارامترهای ساختاری آن وجود دارد. این شاخص‌های فیزیکوشیمیایی که شامل پارامترهای مشخص‌کننده آگریزی، توپولوژی، ویژگی‌های الکترونیکی و اثرات فضایی هستند، با روش‌های آزمایشگاهی یا توسط روش‌های محاسباتی تعیین می‌شوند. چگونگی برقراری ارتباط بین ویژگی‌های ساختاری و خواص مولکول‌ها در ارزیابی فعالیت ترکیبات جدید مؤثر است. اگر بدانیم که چگونه ساختار مولکولی منجر به اثر خاصی بر روی یک سیستم

¹ J. Chemometrics

² John Wiley

³ Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems

⁴ Elsevier

⁵ Drug design

⁶ Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)

بیولوژیکی می‌شود، کلیدی برای دستیابی به ارتباط داریم و استفاده از آن اطلاعات برای ما سودمند است. توسعه این روابط منجر به ایجاد یک مدل پیشگویی‌کننده^۱ می‌شود. اگر ما یک سری مواد شیمیایی داشته باشیم و تلاش کنیم رابطه‌ای بین اثرات زیستی (به عنوان مثال فعالیت) و ویژگی‌های شیمیایی (به عنوان مثال ساختار) ایجاد کنیم، در این صورت قادر به تشکیل یک ارتباط کمی ساختار-فعالیت یا کیوسار هستیم (Selassie and Verma, 2003). قدمت کیوسار به سال ۱۸۶۵ میلادی برمی‌گردد، هنگامی که کرام براون^۲ و فریزر^۳ ادعا کردند که عملکرد فیزیولوژیک ماده تابعی از ساختار شیمیایی آن است. چند سال بعد در سال ۱۸۹۳، چارلز ریچت^۴ نشان داد که سمیت مجموعه‌ای از ترکیبات آلی به طور معکوس به حلالیت آن‌ها در آب بستگی دارد. حدود سال ۱۸۹۷، میر^۵ و اورتون^۶ دریافتند که سمیت ترکیبات آلی به چربی دوستی^۷ آن‌ها وابسته است. این کشف را عموماً به عنوان نقطه شروع روش‌های کیوسار در نظر می‌گیرند. به علاوه مطالعات هامت^۸ تأثیر چشمگیری در توسعه روش‌های کیوسار به دنبال داشت. او نشان داد که بین خواص الکترونیکی اسیدها و بازهای آلی با ثابت تعادل و واکنش‌پذیری آن‌ها ارتباط مستقیمی وجود دارد. روش کیوسار مدرن در سال ۱۹۶۴ آغاز شد، هنگامی که هانش^۹ و فوجیتا^{۱۰} یک مدل بر مبنای ارتباط انرژی آزاد خطی منتشر کردند، (یک مدل فوق ترمودینامیکی^{۱۱} که اغلب آنالیز هانش نامیده می‌شود) که فعالیت‌های زیستی را به خواص فیزیکوشیمیایی^{۱۲} ارتباط می‌دهد. این روش در سال ۱۹۷۰ به عنوان روشی برای طراحی دارو مورد استفاده قرار گرفت (Kubinyi, 2003). طراحی دارو یکی از کاربردهای بسیار مهم کمومتریکس است که امروزه در زیست‌شناسی و بیوشیمی پیشرفت زیادی داشته

¹ Predicting model

² Crum Brown

³ Frazer

⁴ Richet Charles

⁵ Meyer

⁶ Overton

⁷ Lipophilicity

⁸ Hammett

⁹ Hansch

¹⁰ Fujita

¹¹ Extrathermodynamic

¹² Physicochemical property

است. در طراحی دارو با استفاده از شبیه‌سازی ساختار هدف داروها در بدن (مثل آنزیم‌ها، گیرنده‌ها^۱ و ...) و شبیه‌سازی کامپیوتری لیگاندهای مولکولی، می‌توان برهمکنش‌های بین لیگاند- آنزیم و لیگاند- گیرنده را به منظور بدست آوردن میزان کارایی لیگاند مورد نظر و همچنین پیش‌بینی فعالیت‌های زیستی ترکیب دارویی بررسی نمود. به دلیل اینکه محاسبات طراحی دارو توسط کامپیوتر انجام می‌گیرد، می‌توان حجم زیادی از مولکول‌های متفاوت را در مدت زمان کوتاهی، از نظر میزان فعالیت دارویی بررسی کرد، در نتیجه زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی در مراحل کشف دارو به میزان زیادی کاهش می‌یابد.

۱-۳-۱- اهداف مطالعه کیوسار

غالباً تمام روش‌های کیوسار روی اهداف زیر تمرکز دارد:

- ارتباط کمی و بازگو کردن نکات مهم روابط
- پیش‌بینی کردن فعالیت زیستی و خواص فیزیکوشیمیایی توسط معانی عقلانی و منطقی
- برای بهینه‌سازی تا به بهبود فعالیت‌های زیستی منجر شود.
- برای پیش‌بینی فعالیت‌های زیستی ترکیبات آزمایش نشده و گاهی ترکیباتی که هنوز در دسترس نیستند.

۱-۳-۲- انواع روش‌های کیوسار

الف: بر مبنای بعد: اغلب، روش‌های کیوسار را بر اساس نمایش ساختاری یا روشی که توسط آن توصیف‌کننده بدست آمده است، به موارد زیر دسته بندی می‌کنند:

- **کیوسار یک بعدی:** فعالیت را به خواص کلی مولکول مانند pK_a ، $\log p$ و غیره ارتباط می‌دهد. کیوسار یک بعدی شکل کلاسیک کیوسار است.

¹ Receptors