

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه شیمی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد

رشته‌ی شیمی گرایش تجزیه

پیش‌بینی فعالیت ضد فشارخون مهارکننده‌های غیر اوره‌ای هیدرولاز

اپوکسید محلول

استاد راهنما :

دکتر زهرا گرکانی‌نژاد

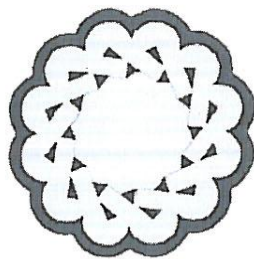
دانشجو :

احسان یزدیزاده راوری

تمامی حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های

حاصل از پژوهش موضوع این پایان‌نامه، متعلق به دانشگاه

ولی عصر (عج) رفسنجان است.



دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه شیمی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی‌ارشد رشته‌ی شیمی گرایش تجزیه

آقای احسان یزدیزاده راوری با عنوان

پیش‌بینی فعالیت ضد فشار خون مهارکننده‌های

غیر اوره‌ای هیدرولاز اپوکسید محلول

در تاریخ ۹۲/۰۷/۲۵ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه **عالی** ... به تصویب نهایی رسید.

امضاء

با مرتبه‌ی علمی دانشیار

دکتر زهرا گرکانی‌نژاد

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر مسعود روحانی مقدم

۲- استاد مشاور پایان‌نامه

۲- استاد داور داخل گروه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر مرضیه محمدی

۳- استاد داور داخل گروه

امضاء

با مرتبه‌ی علمی استادیار

دکتر پروانه ایرانمنش

۴- نماینده‌ی تحصیلات تکمیلی

تقدیم به پدرم

و به مادرم،

تقدیم به برادرم

و به خواهرانم

همان‌گونه که انکارم در آنها ریشه دوانیده اند؛

حیات کر

الهام بخش

یاری رسان

و امید دهنده ام بوده اند.

و تقدیم به آنهایی که هرگز از احساسشان به من دریغ نکرده اند...

## هو اللطيف

**فداوند را شاکره که تن و رومی سالم و خانواده‌ای گرم نصیبم فرمود....**

در این مجال کوتاه جا دارد از پدرم که چون کوهی استوار در ناهمواری‌های زندگی، همواره هموارکننده‌ی راهی آرام برایم بوده و از مادرم که با قلبی سرشار از احساس، درس عشق و انسانیت را آموزگارم بوده تشکر می‌کنم، از برادر عزیزم آقا مهران که همیشه در بازی زندگی، هم بازی‌ایی شایسته برای من بوده، از سه خواهر مهربانم که روشنایی‌بخش و گرمابخش جمع ما هستند تشکر می‌کنم.

از زحمات استاد گرانقدرم دکتر گرکانی‌نژاد بسیار متشکرم، بدون شک بدون رهنمودهای ایشان این اثر هرگز به سرانجام نمی‌رسید، چرا که ایشان چون مادری دلسوز هدایت‌گری سزاوار در عرصه‌ی علمی کنونی من هستند.

از خانم انجم‌شعاع که چون خواهری مهربان، ناملایمت‌های مرا نادیده می‌گرفت و همواره پُرکننده‌ی کمبودهای علمی و زمانی من بوده‌اند؛ بسیار سپاسگزارم.

از دوستان هم‌خوابگاهی‌ام آقایان وحید بروشان، محمدجواد عزیزی، هابیل حیدری، علیرضا خورشیدی، فرهاد پیرزاد و مسعود فتاحی صمیمانه سپاسگزارم، همان‌ها که خاطره‌سازانی شیرین در لحظات دشوار حضورم در دانشگاه ولی عصر (عج) بودند.

از تمامی معلمان و استادان زندگی‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم و همیشه دست‌بوس این بزرگواران خواهم بود؛ در این میان از معلم باصبر، همکار بزرگوار و دوست عزیزم آقای رضا غیائی صمیمانه تشکر می‌کنم، همواره به وجود چنین افرادی در زندگی‌ام افتخار می‌کنم.

و در پایان از تمامی کسانی که با رفتار و گفتار ناشایستشان، انسانیت خود را زیر سوال می‌برند سپاسگزارم چرا که همیشه یادآور این هستند که آدمیت با انسانیت تفاوت بسیار زیادی دارد....

## چکیده :

در این تحقیق، روش QSAR برای مدل‌سازی و پیش‌بینی فعالیت ضد فشارخون یک سری ۶۵ تایی از بازدارنده‌های غیر اوره‌ای هیدرولاز اپوکسید محلول با استفاده از رگرسیون خطی چند گانه (MLR)، روش حداقل مربعات جزئی (PLS)، رگرسیون اجزاء اصلی (PCR)، و شبکه عصبی مصنوعی (ANN) به کار برده شده است. ابتدا داده‌ها به دو گروه آموزش (۴۵ مولکول) و آزمایش (۲۰ مولکول) تقسیم شدند. سپس تعداد زیادی از توصیف‌کننده‌های مولکولی با استفاده از نرم‌افزارهای هایپرکم و دراگون محاسبه شدند. تعداد مناسبی از این توصیف‌کننده‌ها با استفاده از روش MLR انتخاب شدند. نتایج به دست آمده از این روش نشان می‌دهد که فعالیت ضد فشارخون ترکیبات مطالعه شده به پارامترهای مختلفی از قبیل: توصیف‌کننده‌های توپولوژیکی، خود همبستگی، سه‌بعدی مورس و توصیف‌کننده اجزا اتم در مرکز بستگی دارد. پس از آن این توصیف‌کننده‌ها به عنوان ورودی برای مدل‌سازی به روش‌های PLS، PCR و ANN به کار گرفته شدند. با مدل‌سازی به روش PLS ضریب همبستگی برای دسته آموزش ۰/۹۶۳ و برای دسته آزمایش ۰/۹۴۴ بود. خطای استاندارد حاصل از این روش برای دسته آموزش ۰/۲۵۱ و برای دسته آزمایش ۰/۳۴۵ بود. به منظور کاهش همپوشانی‌های خطی بیش از حد از روش PCR استفاده شد. ضریب همبستگی این روش برای دسته آموزش ۰/۹۵۰ و برای دسته آزمایش ۰/۹۰۸ بود. خطای استاندارد این روش برای دسته آموزش و آزمایش به ترتیب ۰/۲۸۸ و ۰/۴۴۰ بود. بهترین شبکه عصبی مصنوعی یک شبکه جلو رونده با انتشار رو به عقب خطا که به وسیله الگوریتم لونیبرگ-مارکواردت ساخته شده است، می‌باشد. بهترین ضریب همبستگی و خطای استاندارد برای دسته آموزش با استفاده از مدل ANN-LM به ترتیب ۰/۹۸۰ و ۰/۱۸۵ می‌باشد و برای دسته آزمایش بهترین ضریب همبستگی و خطای استاندارد نیز به ترتیب ۰/۹۵۹ و ۰/۳۲۲ می‌باشد. مقایسه نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که روش ANN قدرت پیش‌بینی بهتری نسبت به MLR و PLS و PCR دارد.

**واژگان کلیدی:** ارتباط کمی ساختار- فعالیت، کمومتریکس، هیدرولاز اپوکسید محلول، ضد فشارخون،

مهارکننده‌های غیر اوره‌ای

## فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه	۲
۱-۱- کمومتریکس - تاریخچه	۲
۲-۱- کمومتریکس در ایران	۵
۳-۱- مروری بر تحقیقات انجام شده	۵
فصل دوم: فشارخون	۹
۱-۲- مقدمه	۹
۲-۲- فشارخون بالا	۱۰
۱-۲-۲- علت فشارخون بالا	۱۱
۲-۲-۲- انواع فشارخون بالا	۱۱
۳-۲-۲- طبقه‌بندی فشارخون در بزرگسالان	۱۱
۳-۲- آزمایش‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص وجود فشارخون	۱۲
۱-۳-۲- آزمایش‌های معمول	۱۲
۲-۳-۲- آزمایش‌های انتخابی	۱۲
۴-۲- عوارض فشارخون بالا	۱۳
۵-۲- راه‌های کاهش فشارخون	۱۴
۶-۲- درمان	۱۵
۱-۶-۲- درمان‌های غیر دارویی فشارخون	۱۵
۲-۶-۲- درمان دارویی فشارخون	۱۵
۷-۲- مهارکننده‌های هیدرولاز اپوکسید محلول	۱۷
فصل سوم: رابطه کمی ساختار - فعالیت	۱۹



- ۱۹-۳-۱- رابطه کمی ساختار- فعالیت ..... ۱۹
- ۲۰-۳-۲- تاریخچه پیدایش QSAR ..... ۲۰
- ۲۱-۳-۳- کشف و طراحی دارو ..... ۲۱
- ۲۳-۳-۴- پارامترهای بیولوژیکی در QSAR ..... ۲۳
- ۲۵-۳-۵- توصیف کننده‌های مولکولی ..... ۲۵
- ۲۶-۳-۶- انواع توصیف کننده‌های مولکولی ..... ۲۶
- ۲۶-۳-۶-۱- طبقه‌بندی بر اساس شکل مولکول‌ها ..... ۲۶
- ۲۶-۳-۶-۱-۱- توصیف کننده‌های مولکولی بدون بعد ..... ۲۶
- ۲۶-۳-۶-۱-۲- توصیف کننده‌های مولکولی یک بعدی ..... ۲۶
- ۲۶-۳-۶-۱-۳- توصیف کننده‌های مولکولی دو بعدی ..... ۲۶
- ۲۷-۳-۶-۱-۴- توصیف کننده‌های مولکولی سه بعدی ..... ۲۷
- ۲۷-۳-۷-۱- انواع توصیف کننده مولکولی کلاسیک ..... ۲۷
- ۲۷-۳-۷-۱-۱- توصیف کننده‌های توپولوژی ..... ۲۷
- ۲۸-۳-۷-۲- توصیف کننده‌های هندسی ..... ۲۸
- ۲۸-۳-۷-۳- توصیف کننده‌های شیمی کوانتومی ..... ۲۸
- ۲۸-۳-۷-۴- توصیف کننده‌های فیزیکوشیمیایی ..... ۲۸
- ۲۹-۳-۷-۵- توصیف کننده‌های ارتباطی مولکولی ..... ۲۹
- ۲۹-۳-۸-۱- پیشرفت های جدید در روشهای QSAR ..... ۲۹
- ۲۹-۳-۸-۱-۱- روشهای انتخاب متغیر ..... ۲۹
- ۳۰-۳-۸-۲- اعتبار بخشی به مدل‌های QSAR ..... ۳۰
- ۳۳-۳-۹-۱- نرم افزارهای مورد استفاده ..... ۳۳
- ۳۳-۳-۹-۱-۱- نرم افزار Hyperchem ..... ۳۳
- ۳۳-۳-۹-۲- نرم افزار Dragon ..... ۳۳

۳۳	..... نرم افزار SPSS ۳-۹-۳
۳۴	..... نرم افزار Minitab ۴-۹-۳
۳۴	..... نرم افزار Matlab ۵-۹-۳
<b>۳۶</b>	<b>..... فصل چهارم</b>
۳۶	۱-۴- پیش‌بینی فعالیت ضد فشارخون یک سری از ترکیبات غیر اوره‌ای هیدرولاز اپوکسید محلول ..
۳۷	۲-۴- رسم ساختار ترکیبات و بهینه کردن آن‌ها.....
۳۷	۳-۴- محاسبه توصیف‌کننده‌ها.....
۴۲	۴-۴- انتخاب توصیف‌کننده‌ها.....
۴۵	۱-۴-۴- معرفی چند دسته از توصیف‌کننده‌های مولکولی.....
۴۵	۱-۱-۴-۴- توصیف‌کننده‌های توپولوژیکی .....
۴۶	۲-۱-۴-۴- توصیف‌کننده‌های خود همبستگی دو بعدی .....
۴۷	۳-۱-۴-۴- شاخص های بار الکتریکی .....
۴۸	۴-۱-۴-۴- توصیف‌کننده اجزا اتم در مرکز .....
۴۹	۵-۱-۴-۴- توصیف‌کننده‌های 3D- MORSE .....
۵۰	۵-۴- مدل‌سازی و انتخاب بهترین مدل .....
۵۰	۱-۵-۴- رگرسیون خطی چندگانه (MLR) .....
۵۱	۲-۵-۴- حداقل مربعات جزئی (PLS) .....
۵۵	۳-۵-۴- رگرسیون اجزاء اصلی (PCR) .....
۵۹	۴-۵-۴- شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) .....
۶۰	۱-۴-۵-۴- آموزش شبکه‌های عصبی مصنوعی .....
۶۱	۲-۴-۵-۴- مزایا و معایب شبکه عصبی مصنوعی .....
۶۱	۳-۴-۵-۴- روش کار با شبکه عصبی مصنوعی .....
۶۲	۴-۴-۵-۴- شبکه‌های عصبی مصنوعی با الگوریتم یادگیری لونیگ- مارکوواردت .....

- ۶۴-۴-۶- ارزیابی اعتبار مدل‌ها.....
- ۶۶-۴-۶-۱- تصادفی کردن پارامتر وابسته- $y$ .....
- ۶۷-۴-۶-۲- ارزیابی مقاطع.....
- ۶۹-۴-۷- بحث و نتیجه گیری.....
- ۸۰- منابع:.....

## فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۳۱	شکل ۳-۱: چهارچوب اول استروئیدی.....
۳۲	شکل ۳-۲: چهارچوب دوم استروئیدی.....
۳۷	شکل ۴-۱-الف: ساختار پایه مشتقات سولفونامیدی.....
۳۷	شکل ۴-۱-ب: ساختار پایه مشتقات آمیدی.....
۴۳	شکل ۴-۲: نمودار تعداد توصیف کننده ها بر اساس تغییرات R.....
۵۵	شکل ۴-۳: تعداد اجزاء در مقابل تغییرات PRESS برای مدل PLS.....
۵۹	شکل ۴-۴-الف: یک نورون مصنوعی.....
۵۹	شکل ۴-۴-ب: یک نورون طبیعی.....
۶۰	شکل ۴-۵: شمایی از یک شبکه عصبی مصنوعی سه لایه با ساختار ۱-۶-۶.....
۶۸	شکل ۴-۶: نمودار مقادیر تجربی بر حسب مقادیر محاسبه شده با استفاده از ارزیابی متقاطع LOO.....
۷۲	شکل ۴-۷: نمودار مقدار محاسبه شده بر حسب مقدار تجربی برای مدل MLR.....
۷۲	شکل ۴-۸: نمودار مقدار محاسبه شده بر حسب مقدار تجربی برای مدل PLS.....
۷۳	شکل ۴-۹: نمودار مقدار محاسبه شده بر حسب مقدار تجربی برای مدل PCR.....
۷۳	شکل ۴-۱۰: نمودار مقدار محاسبه شده بر حسب مقدار تجربی برای مدل ANN.....
۷۴	شکل ۴-۱۱: نمودار مقدار باقیمانده ها بر حسب مقدار تجربی برای مدل MLR.....
۷۴	شکل ۴-۱۲: نمودار مقدار باقیمانده بر حسب مقدار تجربی برای مدل PLS.....
۷۵	شکل ۴-۱۳: نمودار مقدار باقیمانده بر حسب مقدار تجربی برای مدل PCR.....

- شکل ۴-۱۴: نمودار مقدار باقیمانده بر حسب مقدار تجربی برای مدل ANN ..... ۷۵
- شکل ۴-۱۵: متوسط اثر هر توصیف کننده در مدل MLR ..... ۷۶
- شکل ۴-۱۶: ترکیب با بیشترین فعالیت ضد فشارخون ..... ۷۸
- شکل ۴-۱۷: ترکیب با کمترین فعالیت ضد فشارخونی ..... ۷۸

## فهرست جدول ها

۱۱	جدول ۱-۲: طبقه‌بندی فشارخون بر مبنای JNC 7.....
۲۴	جدول ۱-۳: برخی داده‌های بیولوژیکی مورد استفاده در تجزیه‌های QSAR.....
۳۸	جدول ۱-۴: نتایج بیولوژیکی برای آنالوگ‌های سولفونامیدی ۱ تا ۵۲.....
۴۱	جدول ۲-۴: نتایج بیولوژیکی برای آنالوگ‌های آمیدی ۵۳ تا ۶۵.....
۴۴	جدول ۳-۴: توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدل MLR انتخابی و ضرایب رگرسیونی آن‌ها.....
۴۵	جدول ۴-۴: همبستگی بین توصیف‌کننده‌های موجود در مدل انتخاب‌شده.....
۵۰	جدول ۵-۴: پارامترهای آماری برای مدل MLR.....
۵۱	جدول ۶-۴: پارامترهای آماری برای مدل PLS.....
	جدول ۷-۴: مقادیر $\log IC_{50}$ محاسبه شده مربوط به مدل MLR و PLS برای ترکیبات مورد مطالعه (مجموعه آموزشی).....
۵۲	.....
	جدول ۸-۴: مقادیر $\log IC_{50}$ محاسبه شده مربوط به مدل MLR و PLS برای ترکیبات مورد مطالعه (مجموعه آزمایشی).....
۵۴	.....
	جدول ۹-۴: مقدار محاسبه شده و تجربی $\log IC_{50}$ برای دسته آموزش برای مدل PCR.....
۵۶	.....
	جدول ۱۰-۴: مقدار محاسبه شده و تجربی $\log IC_{50}$ برای دسته آزمایش برای مدل PCR.....
۵۸	.....
	جدول ۱۱-۴: پارامترهای آماری برای مدل PCR.....
۵۸	.....
	جدول ۱۲-۴: مقدار محاسبه شده و تجربی $\log IC_{50}$ برای دسته آموزش برای مدل ANN.....
۶۳	.....
	جدول ۱۳-۴: مقدار محاسبه شده و تجربی $\log IC_{50}$ برای دسته آزمایش برای مدل ANN.....
۶۵	.....
	جدول ۱۴-۴: مقدار محاسبه شده و تجربی $\log IC_{50}$ برای دسته ارزیابی برای مدل ANN.....
۶۵	.....

- جدول ۴-۱۵: پارامترهای آماری برای مدل ANN ..... ۶۶
- جدول ۴-۱۶: نتایج مدل سازی پس از تصادفی کردن پارامتر وابسته-Y برای مقدار تجربی  $\log IC_{50}$  ..... ۶۷
- جدول ۴-۱۷: آماره‌های مربوط به ارزیابی متقاطع با استفاده از مدل ANN-LM ..... ۶۹
- جدول ۴-۱۸: پارامترهای آماری برای کلیه مدل‌ها ..... ۷۱

## فصل اول: مقدمه



## فصل اول

### مقدمه

#### ۱-۱- کمومتریکس - تاریخچه

رشد روزافزون دانش بشری و کاربرد رایانه در حل مسائل پیچیده امروزی باعث جهشی بزرگ در پیشبرد علم شده است. رایانه به کمک تمامی رشته‌ها و زمینه‌های علمی آمده است و دانش شیمی نیز از این مقوله بی‌بهره نبوده است. در چند دهه اخیر شاهد پیوند علوم رایانه‌ای با علم شیمی بوده‌ایم که این پیوند منجر به ایجاد شاخه‌ای جدید از علم شیمی شده است که کمومتریکس<sup>۱</sup> نام دارد. ریشه‌های شناخت این شاخه از علم به سال ۱۹۶۹ باز می‌گردد یعنی زمانی که کووالسکی<sup>۲</sup> (استاد شیمی تجزیه دانشگاه سیاتل<sup>۳</sup>) مقاله‌های دنباله‌داری درباره طبقه‌بندی طیف‌های جرمی با وضوح کم به چاپ رساند که در آن‌ها از نظریه‌های ریاضی مانند ماشین یادگیری خطی استفاده کرده بود. تا آن زمان شیمی‌دان‌ها به علت عدم دسترسی به روش‌های تفسیری مناسب، داده‌های خود را به درستی به کار نمی‌بردند و در عمل، بسیاری از

---

<sup>1</sup> Chemometrics

<sup>2</sup> Kowalski

<sup>3</sup> Seattle University

این داده‌ها کنار گذاشته می‌شد. پیگیری‌هایی که توسط والد<sup>۱</sup> (استاد شیمی آلی دانشگاه اُمیا<sup>۲</sup> در سوئد) برای توسعه بیشتر این روش فکری جدید و نوآورانه انجام گرفت، به معرفی الگوریتم<sup>۳</sup> SIMCA انجامید که برای مدل‌سازی داده‌ها از آن استفاده شد. همچنین فشرده‌سازی طیف‌های جرمی جهت ذخیره کردن آن‌ها در حافظه‌های محدود رایانه‌های آن زمان انجام گرفت که با افزایش سرعت بازیابی آن‌ها همراه بود. سرانجام در سال ۱۹۷۲، والد برای نخستین بار در مقاله‌ای، کمومتریکس را معرفی کرد و در سال ۱۹۷۴ با همکاری کووالسکی، انجمن بین‌المللی کمومتریکس را بنیان نهاد. پس از آن و مخصوصاً در دهه ۹۰ میلادی، علاقه‌ای روزافزون نسبت به کمومتریکس به وجود آمد [۱].

انجمن بین‌المللی کمومتریکس این شاخه از علم را این‌گونه تعریف کرده است: کمومتریکس شاخه‌ای از علم شیمی است که پارامترهای بهینه اندازه‌گیری و آزمایش را انتخاب و یا طراحی می‌نماید و یا با تجزیه و تحلیل داده‌های شیمیایی، حداکثر اطلاعات شیمیایی را فراهم می‌کند [۱]. سابقه استفاده و مطالعه روش‌های کمومتریکس در ایران حدود ۲۰ سال می‌باشد که در دانشگاه‌های مختلف این مطالعات انجام می‌شود.

به طور کلی کمومتریکس به عنوان شاخه‌ای از علم شیمی مطرح می‌شود، که در آن از علوم ریاضی، آمار و کامپیوتر برای یکی از سه هدف زیر استفاده می‌گردد [۲]:

۱. طراحی و انتخاب روش آزمایش بهینه

۲. کسب ماکسیمم اطلاعات با آنالیز داده‌های شیمیایی

۳. به دست آوردن دانشی از سیستم‌های شیمیایی

برای پیشرفت بخش خاصی از علم شیمی، شیمیدان یک فرضیه را مطرح می‌کند. به منظور آزمایش آن فرضیه نیازمند داده‌های تجربی می‌باشد. برای انجام آزمایش بایستی بهترین روش را انتخاب کرد. کمومتریکس در این قسمت می‌تواند به پژوهشگران کمک کند. پس از کسب داده‌های تجربی، کمومتریکس می‌تواند در استخراج اطلاعات از آن مفید باشد. مثلاً با به دست آوردن یک مدل شیمیدان می‌تواند با استفاده از این اطلاعات و دید شیمیایی که از قضیه دارد، اطلاعات بیشتری از سیستم به دست

---

<sup>1</sup> Wold

<sup>2</sup> Umea University

<sup>3</sup> Soft Independent Modeling of Class Analogies

آورد. علاوه بر این کمومتریکس نه تنها در کسب دانش جدید کمک می‌کند، بلکه در صنایع و بهبود کیفیت کالا نیز می‌تواند مفید باشد.

در مجموع می‌توان گفت سودمندترین کمک کمومتریکس به فراگیران و دانشمندان این است که از پراکندگی‌های فکری در جریان یک آزمایش جلوگیری می‌کند و نظام فکری هدفمندی را در یک سامانه آزمایشگاهی فراهم می‌آورد [۳].

از نظر شیمیدانان فعالیت و خواص یک ترکیب ناشی از ویژگی‌های ساختاری آن است. این نوع از مطالعات به بررسی کمی ارتباط ساختار با فعالیت QSAR<sup>۱</sup>، و همچنین بررسی کمی ارتباط ساختار با ویژگی QSPR<sup>۲</sup>، بررسی کمی ساختار با رفتار بازدارنده QSRR<sup>۳</sup> و ... معروف می‌باشد [۴].

ارتباط بین ساختار و فعالیت نخستین بار برای داروها مطرح شد. توسعه روابط کمی ساختار- فعالیت (QSAR) یکی از کاربردهای مهم کمومتریکس می‌باشد. توسعه مدل‌های QSAR ذاتاً شامل اعمال روش‌های آماری بر روی دسته داده‌های شیمیایی است. بنابراین روش‌های آماری تکنیک‌های بسیار مفیدی را برای ما فراهم می‌آورند. هدف از مطالعات QSAR پیدا کردن رابطه‌ای است که بین رفتار فیزیکی شیمیایی یک مولکول با پارامترهای ساختاری آن وجود دارد. نتایج این نوع مطالعات علاوه بر شفاف‌سازی نحوه ارتباط بین خواص مولکول‌ها و ویژگی‌های ساختاری آن‌ها به پژوهشگران در پیش‌بینی رفتار مولکول‌های مشابه نیز کمک می‌کند. می‌توان گفت وظیفه اصلی مطالعات QSAR/QSPR، به دست آوردن یک مدل آماری قابل اعتماد برای پیش‌بینی خصوصیات/رفتار مواد شیمیایی جدید و سیستم‌های تجزیه‌ای می‌باشد [۵و۶].

به طور کلی QSAR بر پایه‌ی این فرض است که ساختار یک مولکول (از قبیل ویژگی‌های ژئومتری<sup>۴</sup>، فضای<sup>۵</sup> و الکترونی) باید در برگیرنده‌ی خصوصیات مسئول در ویژگی‌های بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی آن باشد و توانایی نشان دادن ویژگی‌های شیمیایی به وسیله‌ی چند توصیف‌کننده‌ی عددی را داشته باشد. در حدود ۴۰ سال از اولین مدل‌سازی QSAR در کشاورزی، طراحی دارو، سم‌شناسی، شیمی محیط زیست

<sup>1</sup> Quantitative structure-activity relationship

<sup>2</sup> Quantitative structure-property relationship

<sup>3</sup> Quantitative structure-retention relationship

<sup>4</sup> Geometry

<sup>5</sup> Spatial

و صنعت می‌گذرد. در واقع تلاش برای کمی‌سازی ارتباط بین ساختار شیمیایی و پتانسیل حاد سمی قسمتی از مطالعات سم‌شناسی برای بیشتر از صد سال بوده است [۷].

در حال حاضر علم QSAR با استفاده دقیق از مدل‌های ریاضی و دیدگاه نقاط چندگانه یکی از ابزارهای اساسی طراحی داروهای مدرن و آفت‌کش‌ها است و نقش عمده‌ای در علوم زیست‌محیطی دارد [۷].

از آنجایی که توجه به مکانیسم عملکرد داروها با در نظر گرفتن پارامترهای ساختاری آن‌ها می‌تواند ایده‌های جدیدی را برای سنتز داروهای جدید و موثرتر فراهم آورد، در پژوهش حاضر سعی بر آن است که در زمینه QSAR به مطالعه‌ی فعالیت مهارکنندگی یک سری از ترکیبات پرداخته و در نهایت ارتباطی منطقی بین ساختار و فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات بیابیم.

### ۱-۲- کمومتریکس در ایران

اولین گروه تحقیقاتی کمومتریکس در ایران در دانشگاه شهید باهنر کرمان توسط جلالی هروی تشکیل شد. در واقع می‌توان ایشان را پدر علم کمومتریکس ایران دانست. ایشان به عنوان یک شیمیدان محاسباتی مطالعات QSAR و QSPR را از سال ۱۹۹۳ شروع کرد [۸]. اولین مقاله در زمینه کمومتریکس در ایران در سال ۱۹۹۳ توسط جلالی هروی و گرکانی‌نژاد در مجله کروماتوگرافی به چاپ رسید [۸].

سال‌ها پس از آن انجمن کمومتریکس ایران به عنوان یکی از مهم‌ترین شاخه‌های شیمی در سال ۲۰۰۰ پایه‌گذاری شد [۹]. اولین سمینار دوسالانه کمومتریکس ایران در سال ۲۰۰۷ در دانشگاه اراک برگزار شد و در پی آن و در سال‌های بعد به ترتیب دانشگاه‌های ارومیه و تبریز برگزارکنندگان این سمینار دو سالانه بوده‌اند. در سال جاری نیز چهارمین سمینار دوسالانه کمومتریکس در دانشگاه شیراز برگزار می‌گردد [۱۰].

### ۱-۳- مروری بر تحقیقات انجام‌شده

در زمینه کمومتریکس پژوهش‌های متعددی صورت گرفته است که در زیر به تعدادی از این موارد اشاره می‌شود.