Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Predicting Binding Affinity of Some Imatinib Derivatives as BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors Based on Monte Carlo Optimization

Shahram Lotfi [1], **Shahin Ahmadi** [2*], **Sharare Vardast Baghmisheh** [3], **Ali Almasirad** [2]

[1] Dept of Chemistry, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran
[2] Dept of Pure and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Dec. 30, 2023
Received in Revised Form: Mar. 14, 2024
Accepted: May. 19, 2024
Published Online: Oct. 05,2024

**** Correspondence to:***
Shahin Ahmadi
Dept of Pure and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Email:
ahmadi.chemometrics@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: The Imatinib drug is used to treat blood cancer by inhibiting the BCR-ABL tyrosine kinase enzyme, which prevents the proliferation of cancer cells.

Materials & Methods: In order to predict the binding affinity of 555 compounds of imatinib derivatives as ABL-BCR tyrosine kinase inhibitors, quantitative structure-activity relationship (QSAR) modeling was performed using the Monte Carlo method. The data were randomly divided into four series, including training, invisible training, calibration, and validation sets, as well as they were randomly repeated three times.

Results: The results of three random divisions indicated reliable models for predicting the set of external tests with correlation coefficient (R2) and cross-validation correlation coefficient (Q2) in the range of 0.8575-0.8775 and 0.7620-0.7793. Consequently, the obtained models help identify hybrid descriptors for increasing or decreasing binding affinity (Ki) as BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. The mechanical interpretation of the model is given in the form of a report of descriptors that decrease and increase pKi, as well as examples of these descriptors.

Conclusion: The results reveal that the designed models can be considerably effective in estimating the biological effect of imatinib derivatives proposed by researchers and medicinal chemists. Therefore, it is possible to predict its possible biological effects by spending less time and money before conducting in vitro or in vivo experiments.

Keywords: Quantitative structure-activity relationship (QSAR), Chronic myeloid leukemia, Imatinib derivatives, Tyrosine kinase inhibitor, Binding affinity

How to cite this paper: Lotfi Sh, Ahmadi Sh, Vardast Baghmisheh Sh, Almasirad A. Predicting Binding Affinity of Some Imatinib Derivatives as BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors Based on Monte Carlo Optimization. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2024;32(4):66-86.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

پیشگویی تمایل اتصال تعدادی از مشتقات ایماتینیب به‌عنوان مهارکننده‌های تیروزین کیناز بر اساس بهینه‌سازی مونت‌کارلو

شهرام لطفی[۱]، شهین احمدی[۲*]، شراره وردست باغمیشه[۳]، علی الماسی راد[۳]

[۱] گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
[۲] گروه شیمی (محض-داروئی)، دانشکده شیمی داروئی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۹
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۳۰
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴

نویسنده مسئول:
شهین احمدی
گروه شیمی (محض-داروئی)، دانشکده شیمی داروئی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
Email:
ahmadi.chemometrics@gmail.com

چکیده

مقدمه: بیماری لوسمی میلوئید مزمن نوعی از سرطان خون است که به تولید ژن جدیدی به نام BCR-ABL منجر می‌شود و حاوی دستورالعمل تولید پروتئین تیروزین کیناز توسط سلول‌های غیرطبیعی خون است. داروی ایماتینیب برای درمان این سرطان استفاده می‌گردد که با مهار آنزیم تیروزین کیناز BCR-ABL، از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند.

مواد و روش‌ها: به‌منظور پیشگویی تمایل اتصال ۵۵۵ ترکیب از مشتقات ایماتینیب به‌عنوان مهارکنندهٔ ABL-BCR تیروزین کیناز، مدل‌سازی رابطهٔ کمی ساختار-فعالیت (QSAR) با استفاده از روش مونت‌کارلو انجام شد. داده‌ها به‌صورت تصادفی به چهار سری آموزش، آموزش منفعل، کالیبراسیون و آزمون تقسیم و به‌صورت تصادفی ۳ بار تکرار گردید.

یافته‌های پژوهش: نتایج حاصل از سه تقسیم تصادفی، مدل‌های قابل‌اعتمادی را برای پیش‌بینی مجموعه آزمون‌های خارجی با ضریب همبستگی (R2) و ضریب همبستگی اعتبارسنجی متقاطع (Q2) در محدودهٔ ۰/۸۷۷۵-۰/۸۵۷۵ و ۰/۷۷۹۳-۰/۷۶۲۰ نشان داد؛ درنتیجه، مدل‌های به‌دست‌آمده به شناسایی توصیفگرهای هیبریدی برای افزایش و کاهش تمایل اتصال (Ki) به‌عنوان مهارکنندهٔ BCR-ABL تیروزین کیناز کمک می‌کنند. تفسیر مکانیکی مدل به‌صورت گزارشی از توصیفگرهای کاهنده و افزایندهٔ pKi و همچنین مثال‌هایی از این توصیفگرها آمده است.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که مدل‌های طراحی‌شده می‌توانند در تخمین اثر بیولوژیکی مشتقات ایماتینیب پیشنهادی توسط محققان و متخصصان شیمی دارویی بسیار مؤثر باشد؛ بنابراین، با صرف هزینه و زمان کمتر و پیش از انجام آزمایش‌های برون‌تن یا درون‌تن می‌توان آثار بیولوژیک احتمالی آن را پیش‌بینی کرد.

واژه‌های کلیدی: QSAR، لوسمی مزمن میلوئیدی، مشتقات ایماتینیب، مهارکننده‌های تیروزین کیناز، تمایل اتصال

استناد: لطفی شهرام، احمدی شهین، وردست باغمیشه شراره، الماسی راد علی. پیشگویی تمایل اتصال تعدادی از مشتقات ایماتینیب به‌عنوان مهارکننده‌های تیروزین کیناز بر اساس بهینه‌سازی مونت‌کارلو. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، مهر ۱۴۰۳؛ (۴)۳۲: ۸۶-۶۶.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

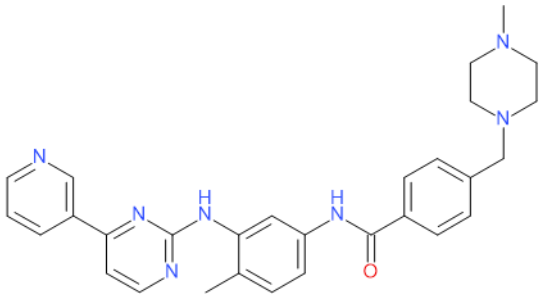
بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان پس از بیماری‌های قلبی عروقی است و تخمین زده‌شده است که ۱۵ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ بر اثر سرطان در سراسر جهان جان خود را از دست بدهند (۱). بیماری لوسمی میلوئید مزمن (CML) یکی از انواع سرطان خون است که از اختلال کروموزومی در سلول‌های بنیادین خون‌ساز مغز استخوان منشأ می‌گیرد. نتیجهٔ این اختلال کروموزومی تولید انکوژن کایمریک BCR-ABL است که تولید یک پروتئین تیروزین کیناز (TK) با فعالیت بالا را کد می‌کند (۲). ایماتینیب (Imatinib) اولین دارویی است که به‌عنوان یک مهارکنندهٔ BCR-ABL TK در درمان بیماران CML استفاده‌شده است. این دارو با مهار رقابتی اتصال ATP به آنزیم BCR-ABL، مانع فسفریلاسیون سوبسترا می‌گردد و فعالیت آن را مسدود می‌کند و از انتقال سیگنال‌های ضروری برای عملکرد سلولی جلوگیری می‌نماید (۳). بااین‌حال، برخی از بیماران به‌ویژه در مراحل پیشرفتهٔ CML، به علت جهش‌های نقطه‌ای در بخش ABL کیناز یا با بیان بیش‌ازحد BCR-ABL، نسبت به داروی ایماتینیب مقاومت نشان می‌دهند؛ بنابراین، برای غلبه بر این مقاومت، به توسعهٔ مهارکننده‌های دیگر از مشتقات ایماتینیب نیاز است (۴). مشتقات جدیدی از ایماتینیب مانند پوناتینیب، نیلوتینیب، داساتینیب، بوسوتینیب و غیره به‌عنوان TKI طراحی و در بیماران مبتلا به سرطان خون آزمایش‌شده است. همسو با آن، نشان داده‌شده است که مهارکننده‌های BCR-ABL، به‌ویژه مشتقات ایماتینیب، پتانسیل فراوانی در هدایت و توسعهٔ درمان‌های جدیدتر و کارآمدتر در مقابله با CML دارند (۲, ۵).

طراحی، توسعه و تجاری کردن یک دارو فرایندی پیچیده، وقت‌گیر و هزینه‌بر است. به علل یادشده، هر وسیله یا روشی که سرعت و بازده هر مرحله از فرایند کشف دارو را افزایش دهد، مطلوب است. در علم شیمی دارویی، فعالیت بیولوژیکی مانند ویژگی‌های فیزیکی- شیمیایی و خواص شیمیایی ترکیبات آلی به ساختار مولکولی آن‌ها وابسته است. طراحی دارو به کمک کامپیوتر بر اساس روش‌های کمی ساختار-فعالیت (QSAR) یکی از ابزارهایی است که می‌تواند سرعت و بازده فرایند کشف دارو را افزایش دهد. مدل‌سازی QSAR یک پیشگویی و تشخیص است که برای یافتن ارتباط میان ساختارهای شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بر اساس معادلات ریاضی و روابط آماری استفاده می‌شود و در تلاش برای برآوردن نیاز و تمایل شیمیدانان دارویی برای پیش‌بینی پاسخ بیولوژیکی ترکیبات تازه مهندسی‌شده یا توسعه‌نیافته تکامل‌یافته است.

نرم‌افزار CORAL (http://www.insilico.eu/coral) به‌عنوان ابزاری مؤثر برای پیش‌بینی نقاط پایانی و مؤلفه‌های ارزیابی عملکرد بیولوژیکی خاص (مانند IC50 [متوسط غلظت کشنده]، Ki [تمایل اتصال]، LD50 [متوسط دوز کشنده]، درصد بازداری و غیره) مواد شیمیایی مختلف با استفاده از آنالیز QSAR پیاده‌سازی شده است. این نرم‌افزار با استفاده از یک نماد سیستم ورودی خطی مولکولی ساده‌شده (SMILES)، مدل‌هایی را برای نقاط پایانی مختلف ایجاد می‌کند تا ساختار شیمیایی را منعکس کند. توصیفگرهای بهینه از SMILES و با استفاده از روش بهینه‌سازی مونت‌کارلو محاسبه می‌شوند که در آن از ضریب همبستگی بین نقطه پایانی و توصیفگر بهینه برای محاسبه تابع هدف استفاده می‌گردد (۶-۹).

هدف از این تحقیق مطالعهٔ رابطهٔ کمی ساختار-فعالیت ۵۵۵ ترکیب از مشتقات ایماتینیب (شکل شمارهٔ ۱) بر اساس الگوریتم مونت‌کارلو و با استفاده از توصیفگرهای SMILES توسط نرم‌افزار CORAL، به‌منظور پیش‌بینی تمایل اتصال (Ki) آن‌ها در برابر آنزیم تیروزین کیناز BCR-ABL (TK) است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]



شکل شماره ۱. ساختار مولکولی ایماتینیب

مواد و روش‌ها

تهیه و آماده‌سازی داده‌ها یکی از مسائلی است که در حوزهٔ طراحی دارو از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. معمولاً در مدل‌سازی QSAR، از فعالیت بیولوژیکی ترکیبات که پیش‌تر به‌صورت تجربی در آزمایشگاه اندازه‌گیری شده باشد، استفاده می‌شود. به این منظور، مشتقات ایماتینیب استفاده‌شده به همراه داده‌های میزان تمایل اتصال (Ki) آن‌ها برای ایجاد مدل QSAR از مقاله زین و همکارانش استخراج‌شده است (۱۰). ساختار مولکولی ترکیبات انتخاب‌شده توسط نرم‌افزار BIOVIA 2019 رسم گردید و به‌عنوان داده‌های ورودی نرم‌افزار CORAL به‌صورت نمادهای اسملی تبدیل شد. مدل‌سازی به کمک نرم‌افزار کورال، به بهینه‌سازی مولکول که فرایندی زمان‌بر است (به‌ویژه برای داده‌های بسیار فراوان این تحقیق)، نیاز ندارد و می‌توان مدل‌های جهانی را برای داده‌های بزرگ توسعه داد. برخلاف بسیاری از نرم‌افزارهای مدل‌سازی دیگر، همهٔ مراحل مدل‌سازی در محیط نرم‌افزار انجام می‌شود و به نرم‌افزارهای تولید توصیفگر و انتخاب متغیر جداگانه نیاز ندارد.

نماد اسملی ترکیبات و میزان عددی تمایل اتصال آن‌ها در جدول S1 به‌عنوان داده‌های همراه مقاله ارائه گردیده است. داده‌های تجربی مربوط به این ترکیبات در برابر تیروزین کیناز BCR-ABL (TK) به‌صورت منفی لگاریتم (pKi) به‌کار برده شد. برای مدل‌سازی رابطهٔ کمی ساختار–فعالیت از تابع pKi به‌عنوان متغیر وابسته استفاده گردید که مقدار آن از ۴/۲۴ تا ۱۰/۷۳ متغیر است. داده‌ها به‌صورت تصادفی به چهار گروه، دستهٔ آموزش، آموزش منفعل، کالیبراسیون و آزمون تقسیم شده است. به دستهٔ آموزش فعال (Active Training set) ۲۵ درصد، آموزش منفعل (passive training set) ۲۰ درصد، کالیبراسیون ۲۰ درصد و آزمون ۳۵ درصد از داده‌ها اختصاص داده شد. وظایف هر دسته از داده‌ها در روش توازن همبستگی عبارت است از: دستهٔ آموزش: برای تهیهٔ مدل QSAR با محاسبهٔ CWها (وزن‌های همبستگی) که بیشترین ضریب همبستگی بین DCW(T, N) و pKi دارد؛ دستهٔ آموزش منفعل: تأیید اینکه ضرایب همبستگی برای ترکیباتی که در دستهٔ آموزش نیستند، خوب است؛ دستهٔ کالیبراسیون: آشکار کردن شروع بیش برازش؛ دستهٔ آزمون: برای تخمین نهایی از قدرت پیشگویی مدل (آشکارساز یک مدل خوب) (۱۳–۱۱). این کار سه بار به‌صورت تصادفی انجام‌شده است.

برای توسعهٔ مدل‌های QSAR از تابع هدف جدیدی به نام شاخص ایدئال همبستگی استفاده‌شده که نتایج بهتری نشان داده است. درنهایت، گروه‌های عاملی یا ساختارهای متصل‌شده به پیکرهٔ اصلی ایماتینیب که مسئول افزایش یا کاهش میزان تمایل اتصال به تیروزین کیناز BCR-ABL (TK) هستند، استخراج گردید و می‌تواند برای درک سازوکار تمایل اتصال به‌کار برده شود.

این پژوهش مطابق با نظر کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران به شماره IR.IAU.PS.REC.1400.260 انجام شده است.

انتخاب توصیفگرهای مولکولی مناسب:

محاسبه و تولید توصیفگرهای مولکولی یکی از مراحل مهم در مدل‌سازی QSAR است. سه گزینه برای انتخاب توصیفگرهای بهینه در نرم‌افزار مدل‌سازی CORAL وجود دارد: الف. توصیفگرهای مبتنی بر SMILES؛ ب. توصیفگرهای مولکولی بر اساس گراف مولکولی؛ ج.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

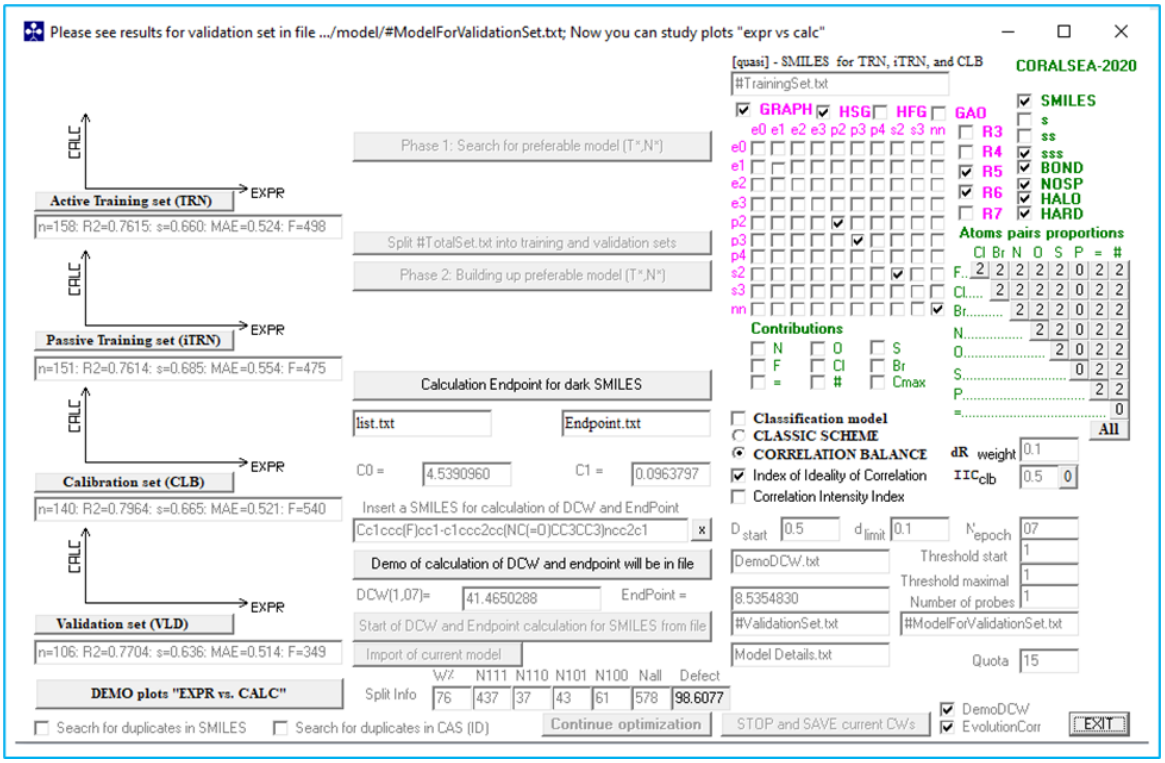
توصیفگرهای هیبریدی که از ترکیب هر دو گراف مولکولی و SMILES محاسبه می‌شوند؛ د. توصیفگرهای مولکولی که شرایط انجام آزمایش در آن تعریف می‌شود (Quasi-SMILES) (۱۴, ۱۵)؛ همچنین در نرم‌افزار CORAL، سه نوع گراف مولکولی ارائه داده می‌شود: ۱. گراف مولکولی بدون هیدروژن (HSG)؛ ۲. گراف مولکولی با هیدروژن (HFG) و ۳. گراف اوربیتال‌های اتمی (GAO) (۱۶, ۱۷).

توصیفگر بهینهٔ ترکیبی با استفاده از ترکیبی از خصوصیات مولکولی استخراج‌شده از SMILES و ویژگی‌های مولکولی استخراج‌شده از گراف مولکولی محاسبه می‌شود. وزن همبستگی حاصل از توصیفگر بهینهٔ ترکیبی به کمک معادلهٔ زیر محاسبه می‌گردد:

$$^{\mathrm{Hybrid}}\mathrm{DCW}(\mathrm{T},\ \mathrm{N_{epoch}}) = {}^{\mathrm{SMILES}}\mathrm{DCW}(\mathrm{T},\ \mathrm{N_{epoch}}) + {}^{\mathrm{Graph}}\mathrm{DCW}(\mathrm{T},\ \mathrm{N_{epoch}}) \qquad (۱)$$

به‌عنوان یک قانون کلی در نرم‌افزار کورال، به‌منظور انتخاب توصیفگرهای بهینه، با توجه به اتم‌های تشکیل‌دهندهٔ مولکول و حضور باندهای دوگانه، سه‌گانه و باندهای فضایی می‌توان تعدادی از توصیفگرهای مبتنی بر SMILES را انتخاب کرد؛ مثلاً اگر مولکولی اتم هالوژن داشته باشد، «HALO» انتخاب می‌گردد؛ در غیر این صورت، این توصیفگر برای مدل‌سازی در نظر گرفته نمی‌شود. برای حضور حلقه‌های چندعضوی و سایر توصیفگرهای مبتنی بر SMILES به همین صورت انتخاب می‌گردند. درصورتی‌که توصیفگرهای مبتنی بر SMILES مدلی با معیارهای پیشگویی مناسب ارائه ندهد، از توصیفگرهای گراف مولکولی هم کمک گرفته می‌شود. ازآنجاکه توصیفگرهای گراف اوربیتال‌های اتمی به‌خوبی قابل تفسیر نیستند، به‌ندرت در مدل‌سازی استفاده می‌گردند. برای هر مجموعهٔ تصادفی از مجموعهٔ داده‌ها، چندین مدل مختلف با دسته‌های مختلف توصیفگرها ایجاد می‌شود و پس از تجزیه و تحلیل نتایج آماری مدل‌سازی با این توصیفگرها، بهترین مجموعهٔ توصیفگرها انتخاب می‌گردد. در این تحقیق از توصیفگر هیبریدی بهینه که ترکیبی از SMILES و HSG است، برای تولید مدل‌های QSAR استفاده‌شده است. دربارهٔ نسبت‌های جفت اتم‌ها، هنگامی از این دسته از توصیفگرها استفاده می‌شود که بخواهیم حضور دوتایی از توصیفگرهای Cl، Br، N، O، S، P، باند دوگانه (=) و باند سه‌گانه (#) را در مدل‌سازی بررسی کنیم. درصورتی‌که این اتم‌ها در ساختارها مشاهده نگردد، وضعیت انتخاب را در وضعیت «۰» قرار می‌دهیم. همان‌طور که در مدل‌سازی این دسته از داده‌ها، برای اتم فسفر (P) این وضعیت را «۰» قرار دادیم (شکل شمارهٔ ۲)، درصورتی‌که اتم‌ها به‌صورت تکی در ساختارها دیده شوند، در وضعیت «۱» قرار می‌دهیم و اگر به‌صورت چندتایی اتم‌ها در ساختار مولکول‌ها مشاهده گردند، در وضعیت «۲» قرار می‌دهیم. همان‌طور که در شکل شمارهٔ ۲ مشخص است، همهٔ اتم‌های نام‌برده، به‌جز P، در وضعیت «۲» قرار داده‌شده است؛ همچنین توصیفگرهای مبتنی بر SMILES با رنگ سبز و توصیفگرهای مبتنی بر گراف مولکولی با رنگ صورتی مشخص گردیده است و توصیفگرهایی که کنار آن‌ها تیک خورده است، در مدل‌سازی وارد شده‌اند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]



شکل شماره ۲. نمایش محیط نرم‌افزار کورال ۲۰۲۰ برای مدل‌سازی QSAR

معادلهٔ زیر توصیفگرهای بهینهٔ مولکولی را برای مدل pKi ترکیبات BCR-ABL تیروزین کیناز علیه سرطان انتخاب‌شده نشان می‌دهد:

$$DCW(T,N) = \sum CW(SSS_k) + CW(BOND) + CW(NOSP) + CW(HALO) + CW(HARD) + CW(C5) + CW(C6) + \sum CW(pt2_k) + \sum CW(pt3_k) + \sum CW(S2_k) + \sum CW(nn_k) + CW(APP) \quad (2)$$

در رابطهٔ شمارهٔ ۲، SSSK نشان‌دهندهٔ حضور قطعات سه عضوی در نمایش SMILES است؛ به‌عنوان‌مثال، برای مولکول بنزن با اسمایلز (c1ccccc1)، توصیفگرهای SSSK شامل «c1c»، «1cc»، «ccc» و... است. BOND نشان‌دهندهٔ حضور داشتن یا نداشتن باندهای مختلف مانند پیوند دوگانه (=)، سه‌گانه (#) و استریوشیمی (@، @@) است. NOSP نشان‌دهندهٔ حضور داشتن یا نداشتن اتم‌های نیتروژن، اکسیژن، گوگرد و فسفر در ساختار SMILES ترکیبات است. HALO نشان‌دهندهٔ حضور داشتن یا نداشتن هالوژن در ترکیبات است. HARD مربوط به BOND، NOSP و HALO در SMILESها است. در اینجا C5 و C6 نشان‌دهندهٔ وجود حلقه‌های پنج‌تایی و شش‌تایی است. pt2k و pt3k نشان‌دهندهٔ تعداد مسیرهای طول ۲ و ۳ است که از رأس k شروع می‌شود و S2K نشان‌دهندهٔ لایه‌های ظرفیت درجهٔ ۲ است که از رأس K شروع می‌گردند. در معادلهٔ بالا، توصیفگر APP از دستهٔ توصیفگرهای مبتنی بر SMILES است که نشان‌دهندهٔ حضور چندتایی از جفت اتم‌های Cl، Br، N، O و S است. CW(X) وزن همبستگی یک توصیفگر خاص را نشان می‌دهد. مؤلفهٔ T ضریب آستانه است و از آن برای تشخیص توصیفگرهای مختلف مولکولی به‌دست‌آمده از SMILES به دو دستهٔ فعال و نادر استفاده می‌شود و N تعداد دوره‌های بهینه‌سازی مونت‌کارلو را نشان می‌دهد (۱۸). توضیحات کاملی از توصیفگرها همراه با رسم شکل در فایل راهنمای نرم‌افزار کورال وجود دارد (http://www.insilico.eu/coral).

ضریب همبستگی میان pKi و DCW(T^*,N^*) (^_^) یک تابع ریاضی از وزن‌های همبستگی و با تابع هدف شاخص ایدئال همبستگی برای یافتن وزن‌های همبستگی توصیفگرهای SMILES است (۱۹). وزن‌هایی که بیشترین ضریب همبستگی را دارند، با روش مونت‌کارلو به‌دست می‌آیند. وزن همبستگی از نظر داده‌های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

عددی آمار بهتری را برای مجموعه‌های کالیبراسیون ارائه می‌دهند و از مجموعهٔ آموزش و آموزش منفعل محاسبه می‌شوند. در نرم‌افزار CORAL معادلهٔ نهایی مدل به‌صورت زیر است:

$$pK_i = C_0 + C_1 \times DCW(T,N) \quad (۳)$$

مؤلفه‌های C0 و C1 اعداد ثابت‌اند و برای هر مدل، پس از انجام بهینه‌سازی ضرایب و ایجاد رابطهٔ خطی میان متغیر وابسته و DCW مربوط به مولکول‌ها به‌دست می‌آید. DCW مجموع ضرایب همبستگی همهٔ توصیفگرهای مولکولی مدل برای هر ترکیب است. درواقع، به کمک معادلهٔ بالا می‌توان با داشتن DCW هر ساختار، فعالیت (pKi) آن را پیشگویی کرد.

بهینه‌سازی وزن‌ها به روش مونت‌کارلو:

مقادیر عددی اوزان همبستگی توصیفگر بهینه که در بالا ذکر شد، برای معادلهٔ شمارهٔ ۳، با استفاده از روش بهینه‌سازی مونت‌کارلو محاسبه می‌شود. برای ساخت مدل QSAR در نرم‌افزار CORAL، سه نوع تابع هدف یعنی ۱. طرح کلاسیک، ۲. تعادل همبستگی و ۳. شاخص ایدئال همبستگی (IIC) طراحی‌شده است. شاخص ایدئال همبستگی به‌عنوان یک معیار جدید برای قضاوت دربارهٔ پتانسیل پیش‌بینی مدل‌های توسعه‌یافته QSAR به‌کار می‌رود.

در این مطالعه از دو تابع هدف برای بهینه‌سازی مونت‌کارلو استفاده‌شده است: تعادل همبستگی بدون IIC، (TF1) و تعادل همبستگی با IIC (TF2). وزن‌های همبستگی هر توصیفگر با استفاده از روش مونت‌کارلو، به‌منظور به‌دست آوردن حداکثر مقدار تابع هدف (TF) بهینه می‌گردند:

$$TF_1 = R_{TRN} + R_{iTRN} - |R_{TRN} - R_{iTRN}| \times Const \quad (۴)$$

$$TF_2 = TF_1 + IIC_{CAL} \times Const \quad (۵)$$

RTRN و RiTRN ضرایب همبستگی میان مقادیر مشاهده‌شده و محاسبه‌شدهٔ توصیفگر بهینه از فعالیت یا خاصیت برای مجموعهٔ آموزش و آموزش منفعل است.

Const نیز ثابت تجربی است.

به‌منظور محاسبهٔ IIC برای مجموعهٔ کالیبراسیون، از معادلهٔ ریاضی زیر استفاده می‌شود:

$$IIC = R_{CAL} \times \frac{min(^{-}MAE_{CAL}, ^{+}MAE_{CAL})}{max(^{-}MAE_{CAL}, ^{+}MAE_{CAL})} \quad (۶)$$

در این معادله، RCAL ضریب همبستگی میان مقادیر آزمایشی و پیش‌بینی‌شدهٔ نقطهٔ انتهایی برای مجموعهٔ کالیبراسیون است. MAE میانگین خطای مطلق است که با روابط زیر محاسبه می‌گردد:

$$^{-}MAE_{CLB} = -\frac{1}{N}\sum_{y=1}^{N^-}|\Delta_k| \qquad \Delta_k < 0,\ ^{-}N \text{ is the number of } \Delta_k < 0 \quad (۷)$$

$$^{+}MAE_{CLB} = +\frac{1}{N}\sum_{y=1}^{N^+}|\Delta_k| \qquad \Delta_k \geq 0,\ ^{+}N \text{ is the number of } \Delta_k \geq 0 \quad (۸)$$

$$\Delta_k = Obs_k - Calc_k \quad (۹)$$

متغیر K از ۱ تا N تغییر می‌کند و Obs_k و Calc_k مقادیر آزمایشی و محاسباتی نقطهٔ پایانی (pIC50) است.

دامنهٔ کاربرد مدل:

مؤلفه‌ها یا توصیفگرهای استفاده‌شده در توسعهٔ مدل‌های QSAR باید تجزیه‌وتحلیل شوند. تفسیر مکانیکی مدل‌های QSAR به درک تأثیر توصیفگرها در پیش‌بینی فعالیت یا نقطهٔ پایانی کمک می‌کند. بر اساس اصل سوم OECD، دامنهٔ کاربرد (AD) برای اعتبارسنجی مدل‌های توسعه‌یافته QSAR توصیه می‌گردد.

تجزیه‌وتحلیل دامنهٔ کاربرد به ما اجازه می‌دهد تا بررسی کنیم که آیا مدل QSAR ساخته‌شده می‌تواند برای هر مجموعه‌ای از مولکول‌ها اعمال شود یا خیر. پیش‌بینی یک نقطهٔ پایانی مدل‌شده با استفاده از QSAR تنها زمانی مناسب است که مولکول پیش‌بینی‌شده در محدودهٔ دامنهٔ کاربرد مدل توسعه‌یافتهٔ QSAR قرار گیرد؛ بنابراین، دامنهٔ کاربرد را می‌توان به‌عنوان اطلاعات فضای فیزیکوشیمیایی، بیولوژیکی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

یا ساختاری بیان کرد که بر اساس آن، مجموعهٔ آموزشی مدل ساخته می‌شود و مدل برای پیش‌بینی مولکول‌های جدید در حوزه‌های خاص اعمال می‌گردد.

توزیع توصیفگرهای SMILES در مجموعه‌های آموزش و کالیبراسیون برای تعیین دامنهٔ کاربرد در مدل‌های ساخته‌شده QSAR توسط نرم‌افزار CORAL استفاده می‌شود.

(۱۰)

$$Defect_{A_K} = \frac{|P_T(A_K) - P_{CAL}(A_K)|}{N_T(A_K) + N_{CAL}(A_K)} \qquad If\ A_K > 0$$
$$Defect_{A_K} = 1 \qquad If\ A_K = 0$$

مؤلفه‌های $P_T(A_K)$ و $P_{CAL}(A_K)$ به‌ترتیب احتمال یک توصیفگر در دستهٔ آموزش و کالیبراسیون هستند.

نقص آماری را می‌توان به‌عنوان مجموع نقص‌های آماری همهٔ ویژگی‌های موجود در نماد SMILES محاسبه کرد.

$$Defect_{compound} = \sum_{k=1}^{N_A} Defect_{A_K}$$

(۱۱)

NA تعداد توصیفگرهای فعال برای یک ترکیب است. در این محاسبات آماری، یک ترکیب در محدودهٔ دامنهٔ کاربرد قرار می‌گیرد، اگر نامساوی زیر برقرار گردد:

$$Defect_{compound} < 2 \times \overline{Defect}_T \qquad (۱۲)$$

که $\overline{\text{Defect}}_T$ میانگین نقص آماری برای دستهٔ آموزش است.

اگر ترکیبی خارج از محدودهٔ دامنهٔ کاربرد قرار گیرد، به‌عنوان یک دادهٔ پرت کدگذاری می‌گردد. در مدل ساخته‌شده توسط CORAL از نقص آماری برای تعریف دامنهٔ کاربرد استفاده می‌شود. «نقص آماری» DefectAk بر اساس معادلهٔ ریاضی زیر محاسبه می‌گردد:

اعتبارسنجی مدل:

در این تحقیق برای ارزیابی قابلیت اطمینان و پیشگویی مدل‌های ایجادشده، از سه روش استفاده‌شده است: ۱. اعتبارسنجی داخلی یا متقابل توسط معیارهای R2، IIC، CCC، Q2 و F با استفاده از داده‌های مجموعه آموزشی؛ ۲. اعتبارسنجی خارجی که توسط معیارهای Q^2_{F1}، Q^2_{F2}، Q^2_{F3}، Cr_p^2، s، MAE، $\overline{r_m^2}$ و ⟦Δr⟧ _m^2Δr$_m^2$ و با استفاده از داده‌های دستهٔ آزمونs صورت می‌گیرد و ۳. تصادفی‌سازی داده‌ها یا درهم‌آمیختگی Y که با استفاده از داده–های دستهٔ آزمون انجام می‌شود. روابط ریاضی این شاخص‌های آماری در مقالات پیشین ارائه‌شده است (۲۰-۲۲) و همچنین در جدول شمارهٔ ۱ آمده است.

جدول شماره ۱. معادلهٔ ریاضی معیارهای مختلف ارزیابی قابلیت اطمینان و پیشگویی مدل‌های QSAR

	نوع اعتبارسنجی	معیار پتانسیل پیشگویی
(۲۳)	داخلی	$R^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{prd})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2}$
		$\mathrm{Q}^2 = 1 - \frac{\sum(\mathrm{Y_{prd}} - \mathrm{Y_{obs}})^2}{\sum(\mathrm{Y_{obs}} - \overline{\mathrm{Y}}_{\mathrm{train}})^2}$
(۲۴)	خارجی	$\mathrm{Q}^2_{\mathrm{F1}} = 1 - \frac{\sum(\mathrm{Y_{per(test)}} - \mathrm{Y_{obs(test)}})^2}{\sum(\mathrm{Y_{obs(test)}} - \overline{\mathrm{Y}}_{\mathrm{train}})^2}$
		$\mathrm{Q}^2_{\mathrm{F2}} = 1 - \frac{\sum(\mathrm{Y_{prd(test)}} - \mathrm{Y_{obs(test)}})^2}{\sum(\mathrm{Y_{obs(test)}} - \overline{\mathrm{Y}}_{\mathrm{ext}})^2}$
		$\mathrm{Q}^2_{\mathrm{F3}} = 1 - \frac{\sum(\mathrm{Y_{prd(test)}} - \mathrm{Y_{obs(test)}})^2/\mathrm{n_{ext}}}{\sum(\mathrm{Y_{obs(test)}} - \overline{\mathrm{Y}}_{\mathrm{train}})^2/\mathrm{n_{train}}}$
(۲۵)		$R_m^2 = R^2 \times \left(1 - \sqrt{R^2 - R_0^2}\right)$
(۲۶)		$CCC = \frac{2\sum(X - \bar{X})(Y - \overline{Y})}{\sum(X - \bar{X})^2 + \sum(Y - \bar{Y})^2 + n((\bar{X} - \bar{Y})^2}$
(۲۳)		$\mathrm{MAE} = \frac{1}{n} \times \sum\lvert Y_{obs} - Y_{prd}\rvert$

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

(۲۷)	آزمون تصادفی‌سازی	$C_{R_p^2} = R\sqrt{(R^2 - R_r^2)}$

توانایی پیشگویی مدل QSAR در صورتی قابل‌قبول است که مقدار عددی Q2 و R2 بیشتر از ۰/۷ باشد (۲۸) و از نظر اعتبارسنجی خارجی، اگر CCC بزرگ‌تر از ۰/۸۵ باشد، مدل قابلیت پیش‌بینی خوبی دارد (۲۹)؛ همچنین اگر مقادیر $r^2m>0.5$ و $\Delta r^2_m<0.2$ باشد، مدل را می‌توان به‌عنوان یک مدل قابل‌اعتماد بیان کرد.

مدل‌های QSAR برای تمایل اتصال مشتقات ایماتینیب در برابر BCR-ABL تیروزین کیناز بر اساس تابع هدف شاخص ایدئال همبستگی (IIC) با استفاده از تابع هدف TF2 و روش مونت‌کارلو برای سه توزیع تصادفی داده‌ها به دسته‌های آموزش، آموزش منفعل، کالیبراسیون و آزمون محاسبه‌شده عبارت‌اند از:

یافته‌های پژوهش

شکاف ۱:

$$\mathrm{pk_i} = 4.539\ (\pm 0.011) + 0.096(\pm 0.001) \times DCW(1,7) \qquad (۱۳)$$

شکاف ۲:

$$\mathrm{pk_i} = 5.086(\pm 0.012) + 0.091(\pm 0.001) \times DCW(1,7) \qquad (۱۴)$$

شکاف ۳:

$$\mathrm{pk_i} = 4.539(\pm 0.012) + 0.0740(\pm 0.001) \times DCW(1,7) \qquad (۱۵)$$

نتایج این مدل‌های QSAR ایجادشده در جدول شمارهٔ ۲ خلاصه‌شده است. همهٔ مدل‌های طراحی‌شدهٔ QSAR از نظر آماری قابل‌اعتماد بودند و مقادیر عددی کمیت‌های آماری در محدوده‌های قابل قبولی که در منابع گزارش‌شده است، قرار داشتند (۳۰, ۳۱). اضافه کردن IIC به مدل توانایی آن را در پیش‌بینی pki افزایش می‌دهد. نتیجهٔ IIC به مقدار عددی ضریب همبستگی (R) و میانگین خطای مطلق (MAE) بستگی دارد؛ بنابراین، IIC مؤلفهٔ مهم‌تری نسبت به R و MAE است؛ ازاین‌رو، می‌توان بیان کرد که مدل‌های QSAR ساخته‌شده با IIC از نظر آماری معنادار و قوی‌تر هستند. نتایج نشان داد که هر سه مدل QSAR برای مجموعه‌های آموزش، کالیبراسیون، آزمون و اعتبارسنجی از نظر کیفیت آماری قابلیت پیش‌بینی قوی دارند و با الزامات مؤلفه‌های اعتبارسنجی مختلف موافقت دارند. مقادیر pki تجربی و پیش‌بینی‌شده و همچنین دامنهٔ کاربرد ترکیبات انتخاب‌شده در جداول S1 آورده شده است. پیش‌بینی‌های یک مدل QSAR زمانی واقعی‌تر هستند که مولکول‌های پیش‌بینی‌شده در حوزهٔ دامنهٔ کاربرد باشند. حدود ۸۲ درصد، ۸۰ درصد و ۸۰ درصد از ترکیبات در دامنهٔ کاربرد مدل‌های ۱۳ تا ۱۵ به‌ترتیب قرار دارند و این موضوع نشان می‌دهد، هر سه مدل توانایی پیش‌بینی بیش از ۸۰ درصد از داده‌های جدید را دارند. در ادامه، آزمون Y برای مجموعهٔ اعتبارسنجی نیز برای تأیید قدرت پیش‌بینی مدل‌های QSAR تولیدشده به‌کار گرفته شد. برای آزمون تصادفی‌سازی Y اگر cR2p بیشتر از ۰/۵ باشد، مدل‌های ایجادشده ارتباط شانسی ندارند (۳۲). مقادیر cR2p برای مدل‌های ایجادشده بیشتر از ۰/۷۲ است.

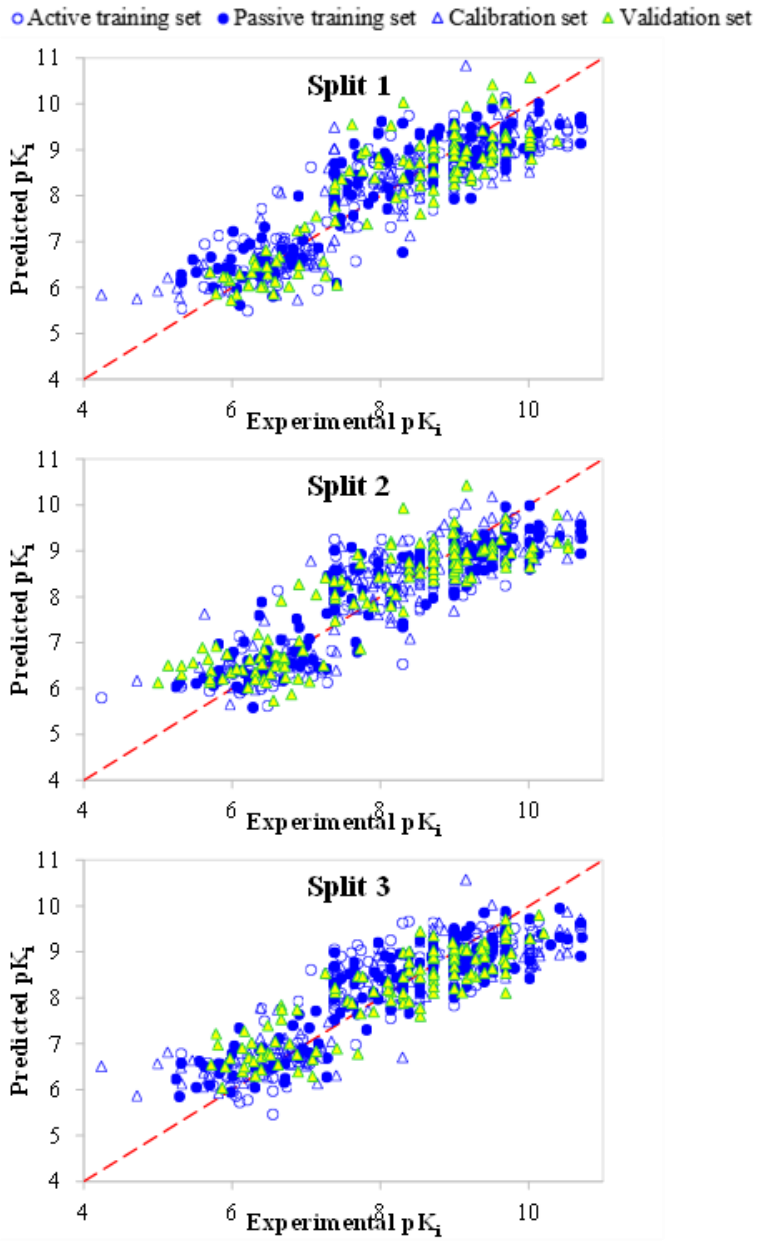
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

جدول شماره ۲. مشخصات آماری برای مدل‌های QSAR ایجادشده برای شکافت‌های مختلف ۱ تا ۳

شکافت	دسته	n	R^2	CCC	IIC	Q^2	Q^2_{F1}	Q^2_{F2}	Q^2_{F3}	R^2_m	CR^2_p	$\bar{r}^2_m$	Δr^2_m	S	MAE	F
۱	آموزش	۱۵۸	۰/۷۶۱۵	۰/۸۶۴۶	۰/۸۲۹۵	۰/۷۵۵۷					۰/۷۵۸۴			۰/۶۶۰	۰/۵۲۴۰	۴۹۸
	منفعل آموزش	۱۵۱	۰/۷۶۱۴	۰/۸۵۸۷	۰/۷۹۹۰	۰/۷۵۵۲					۰/۷۵۶۶			۰/۶۸۵	۰/۵۵۴۰	۴۷۵
	کالیبراسیون	۱۴۰	۰/۷۹۶۴	۰/۸۷۹۵	۰/۸۹۲۴	۰/۷۸۹۶	۰/۷۹۵۰	۰/۷۹۳۹	۰/۷۶۶۸	۰/۶۶۳۶	۰/۷۹۲۰	۰/۶۶۳۶	۰/۶۷۷۳	۰/۶۶۵	۰/۵۲۱۰	۵۴۰
	آزمون	۱۰۶	۰/۷۷۰۴	۰/۸۷۷۵	۰/۸۱۱۳	۰/۷۶۲۰				۰/۶۷۷۳		۰/۶۸۳۵	۰/۰۰۵۱	۰/۶۳۶	۰/۴۵۸۷	۳۴۹
۲	آموزش	۱۳۴	۰/۷۴۲۲	۰/۸۵۲۱	۰/۸۱۱۶	۰/۷۳۵۰					۰/۸۳۲۸			۰/۶۸۸	۰/۵۴۶۰	۳۸۰
	آموزش منفعل	۱۴۲	۰/۷۴۲۳	۰/۸۴۹۸	۰/۷۸۳۷	۰/۷۳۴۷					۰/۷۶۶۱			۰/۶۹۱	۰/۵۵۶۰	۴۰۳
	کالیبراسیون	۱۴۴	۰/۷۹۴۵	۰/۸۵۰۵	۰/۸۹۰۶	۰/۷۸۹۰	۰/۷۶۹۹	۰/۷۶۸۱	۰/۷۴۷۴	۰/۵۶۳۱	۰/۷۷۰۳	۰/۷۲۳۰	۰/۱۴۶۲	۰/۶۸۲	۰/۵۴۲۰	۵۴۹
	آزمون	۱۳۵	۰/۷۸۵۵	۰/۸۷۴۵	۰/۸۳۷۹	۰/۷۷۹۳				۰/۶۷۸۷		۰/۶۷۸۷	۰/۱۹۰۶	۰/۶۴۹	۰/۵۳۵۳	۴۸۷
۳	آموزش	۱۵۴	۰/۷۲۵۳	۰/۸۷۴۵	۰/۸۴۰۸	۰/۷۷۹۳					۰/۷۲۱۵			۰/۷۰۳	۰/۵۶۳۰	۴۰۱
	آموزش منفعل	۱۴۷	۰/۷۷۶۶	۰/۸۶۴۱	۰/۸۵۷۳	۰/۷۹۸۰					۰/۷۷۳۱			۰/۶۵۴	۰/۵۳۴۰	۵۰۴
	کالیبراسیون	۱۴۴	۰/۷۸۷۱	۰/۸۵۰۵	۰/۸۶۹۹	۰/۷۴۰۳	۰/۷۷۰۸	۰/۷۶۷۱	۰/۷۰۱۲	۰/۵۵۹۰	۰/۷۸۵۸	۰/۵۵۹۰	۰/۲۳۹۳	۰/۷۳۸	۰/۵۹۲۰	۵۲۵
	آزمون	۱۱۰	۰/۷۸۴۸	۰/۸۵۷۵	۰/۷۸۱۰	۰/۷۷۷۷				۰/۵۸۳۵		۰/۵۸۳۹	۰/۲۲۷۶	۰/۶۰۱	۰/۴۸۵۹	۳۹۴

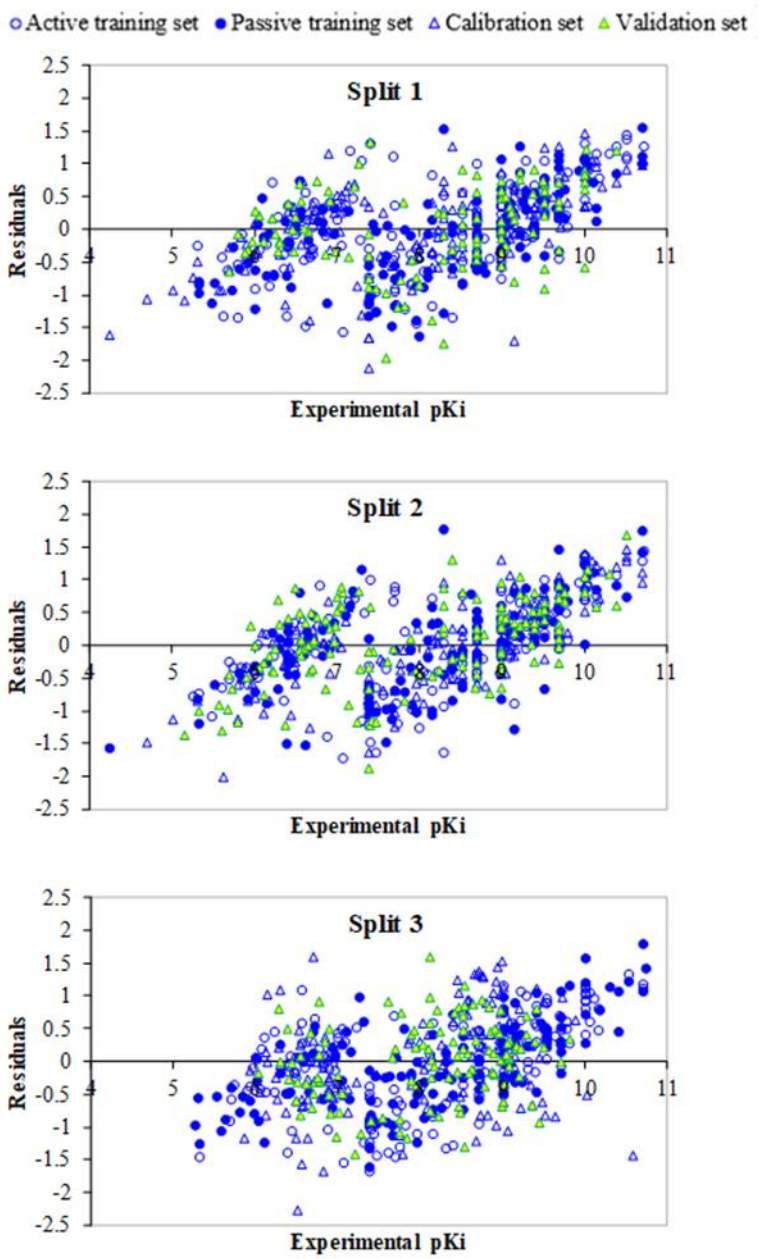
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

شکل شمارهٔ ۳ نمایش گرافیکی مقادیر داده‌های تجربی pki در برابر pki محاسبه‌شدهٔ سه مدل را نشان می‌دهند. مشاهده می‌شود که pki محاسبه‌شده برای مجموعهٔ داده‌ها با مقادیر تجربی pki آن از مدل‌های QSAR محاسبه‌شده با TF2، همبستگی خوبی دارد. این نتایج تأیید می‌کنند که همهٔ مدل‌های QSAR ساخته‌شده قابل‌اعتمادند و به‌خوبی برازش شده‌اند.



شکل شماره ۳. نمایش گرافیکی همبستگی میان pKi تجربی و پیش‌بینی‌شده توسط مدل‌های ۱ تا ۳، مربوط به دسته‌های آموزش فعال، آموزش منفعل، کالیبراسیون و آزمون

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]



شکل شماره ٤. نمایش گرافیکی باقیمانده‌ها برحسب pKi تجربی برای مدل‌های ۱ تا ۳، مربوط به دسته‌های آموزش فعال، آموزش منفعل، کالیبراسیون و آزمون

شکل شمارهٔ ۴ نمایش گرافیکی باقیمانده‌ها، اختلاف مقدار مشاهداتی و پیشگویی‌شده توسط مدل را برای مدل‌های ۱ تا ۳ نشان می‌دهد. همان‌طور که در هر سه شکل مشاهده می‌شود، باقیمانده‌ها در اطراف محور x در یک نوار افقی متمرکز در اطراف صفر و واریانس ثابت توزیع شده‌اند. این شکل نشان می‌دهد که در مدل‌سازی خطای سیستماتیک وجود ندارد و خطای مدل توزیع نسبتاً یکنواختی برای همهٔ مقادیر pKi دارد.

تفسیر مکانیکی مدل: اصل پنجم سازمان همکاری و توسعهٔ اقتصادی (OECD) مربوط به «تفسیر مکانیکی» مدل ایجادشده است، اگر تفسیر مدل امکان‌پذیر باشد که نشان می‌دهد آیا از چنین مدل‌هایی می‌توان برای به‌دست آوردن ویژگی‌های مولکولی مسئول افزایش و کاهش یک نقطهٔ پایانی استفاده کرد. هدف این اصل ارزیابی تعامل مکانیکی میان توصیفگرهای استفاده‌شده در یک مدل و نقطهٔ پایانی پیشگویی شده است و این تعاملات باید در صورت امکان،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

مستند گردند. هنگامی‌که تفسیر مکانیکی یک مدل QSAR ساخته‌شده با نظریه‌ها و سازوکارهای موجود سازگار باشد، به طراحی و توسعهٔ داروها یا مولکول‌های جدید کمک می‌کند. در روش بهینه‌سازی مونت‌کارلو در نرم‌افزار کورال، با داشتن اطلاعات مربوط به چندین اجرا از بهینه‌سازی مونت‌کارلو می‌توان سه دسته از توصیفگرهای مولکولی استخراج کرد (۳۳, ۳۴): ۱. توصیفگرهای افزایندهٔ فعالیت: توصیفگرهایی که ضریب همبستگی آن در همهٔ اجراها مثبت است؛ ۲. توصیفگرهای کاهندهٔ فعالیت: توصیفگرهایی که ضریب همبستگی آن در همهٔ اجراها منفی است؛ ۳. توصیفگرهایی که نقش مشخصی ندارند: توصیفگرهایی که در بعضی از اجراهای مونت‌کارلو دارای ضریب مثبت و در برخی از اجراها دارای ضریب منفی‌اند (۳۵).

در جدول شمارهٔ ۳ نمونه‌هایی از توصیفگرهای افزاینده و کاهندهٔ تمایل اتصال آمده است. باید توجه داشت که فراوانی این ویژگی‌های مولکولی در مجموعهٔ آموزش و همچنین مجموعهٔ کالیبراسیون باید موردتوجه قرار گیرد. ظاهراً ویژگی ساختاری با فرکانس‌های کوچک در آموزش و مجموعهٔ کالیبراسیون را نمی‌توان به‌عنوان شاخص قابل‌اعتماد برای پیش‌بینی تمایل اتصال ترکیبات در برابر BCR-ABL تیروزین کیناز در نظر گرفت.

توصیفگرهای .NNC-C...330، .NNC-C...312، PT2-N...4...، VS2-C...9...، c...2...c...، VS2-C...8...، PT3-C...6...، c...c...2...، PT3-N...4... و C6...AH.3... ازجمله توصیفگرهای افزاینده هستند؛ همچنین مهم‌ترین توصیفگر کاهندهٔ مشترک در هر سه شکافت C6...AH.4...، c...n...2... و O...C...C... است که تفسیر آن‌ها در جدول شمارهٔ ۳، در ستون آخر آمده است.

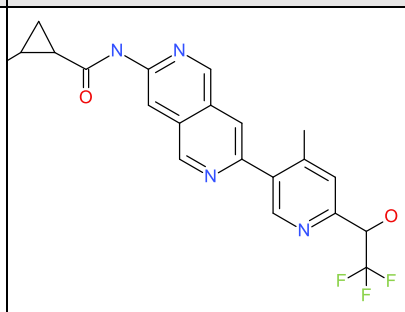
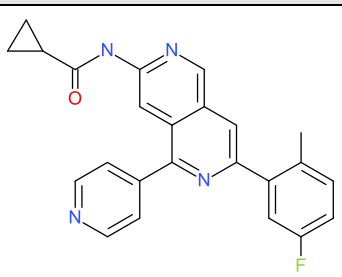
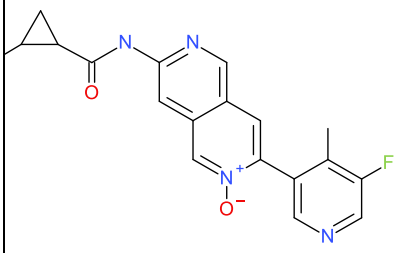
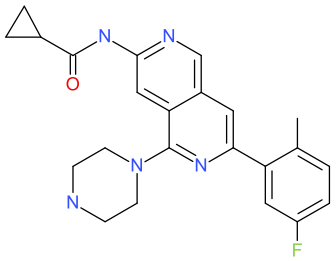
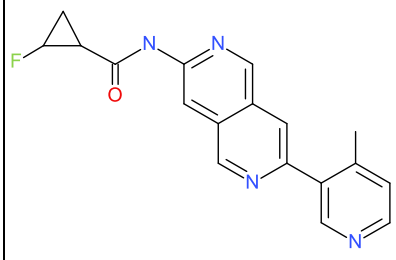
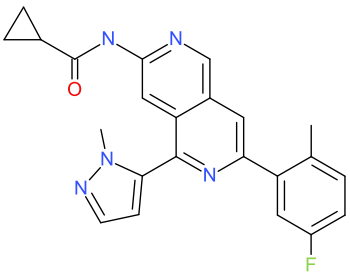
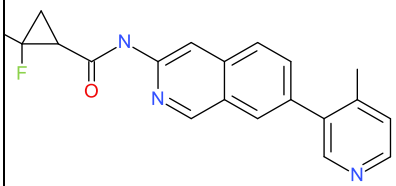
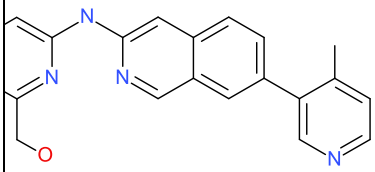
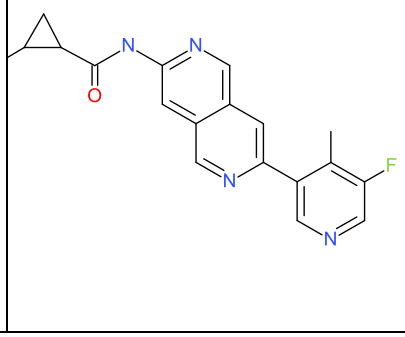
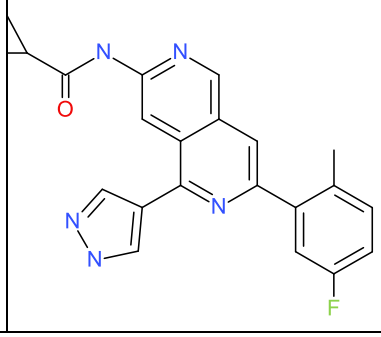
جدول شماره۳. توصیفگرهای مولکولی افزایندهٔ pKi و کاهندهٔ pKi مشترک در هر سه مدل ارائه‌شده

شماره	توصیفگر	توضیحات
توصیفگرهای افزاینده		
۱	NNC-C...330.	کد نزدیک‌ترین همسایگی برای کربن برابر با ۳۳۰
۲	NNC-C...312.	کد نزدیک‌ترین همسایگی برای کربن برابر با ۳۱۲
۳	VS2-C...7...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۷
۴	PT2-N...4...	تعداد مسیرهای به طول ۲ که برابر با ۴ است و از رأس اتم نیتروژن شروع‌شده است.
۵	VS2-C...9...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۹
۶	c...2...c...	حضور دو کربن آروماتیک جدا در حلقهٔ شمارهٔ ۲
۷	VS2-C...8...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۸
۸	PT3-C...6...	تعداد مسیرهای به طول ۳ که برابر با ۶ است و از رأس اتم کربن شروع‌شده است.
۹	c...c...2...	حضور دو کربن آروماتیک متوالی در حلقهٔ شمارهٔ ۲
۱۰	PT3-N...4...	تعداد مسیرهای به طول ۳ که برابر با ۴ است و از رأس اتم نیتروژن شروع‌شده است.
۱۱	C6...AH.3...	وجود سه حلقهٔ شش عضوی آروماتیک دارای هترواتم
توصیفگرهای کاهنده		
۱	C6...AH.4...	وجود ۴ حلقهٔ شش عضوی آروماتیک دارای هترواتم
۲	c...n...2...	حضور کربن و نیتروژن آروماتیک در حلقهٔ دوم
۳	O...C...C...	حضور اکسیژن آلیفاتیک و به دنبال آن، دو کربن آلیفاتیک متوالی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

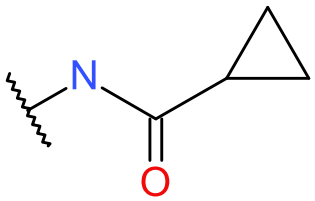
به‌منظور بررسی تأثیر توصیفگرهای افزاینده و کاهنده بر روی فعالیت ترکیبات، در ادامه تعدادی از این توصیفگرها با مثال شرح داده‌شده است. یکی از توصیفگرهای افزاینده، حضور C6…AH.3 یعنی حضور ۳ عدد شش‌ضلعی آروماتیک است که هتروواتم دارد و با بررسی ۵۵۵ داده که pKi بین ۴/۲۴ و ۱۰/۷۳ داشتند، مشخص شد مشتقاتی که ۳ شش‌ضلعی آروماتیک و هتروواتم دارند، معمولاً دارای pki بالایی (۸/۸ تا ۱۰) هستند. تعدادی از این ساختارها در جدول شمارهٔ ۴ گزارش‌شده است.

جدول شماره٤. نمونه‌هایی از ترکیبات دارای سه حلقهٔ شش‌تایی آروماتیک شامل هتروواتم (C6…AH.3) از دستهٔ توصیفگرهای افزاینده

شماره	ساختار	pKi	شماره	ساختار	pKi
۲۸۵		۸/۷۷	۳۴۰		۸/۷۹
۵۲۴		۸/۹۸	۲۸۸		۹
۲۸		۹/۴	۱۸۲		۹/۵۲
۱۹۵		۹/۶۶	۳۰۶		۹/۷
۱۱۴		۹/۷۷	۱۱۶		۱۰

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

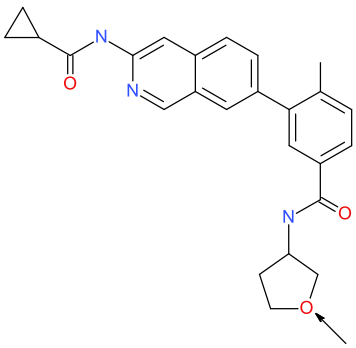
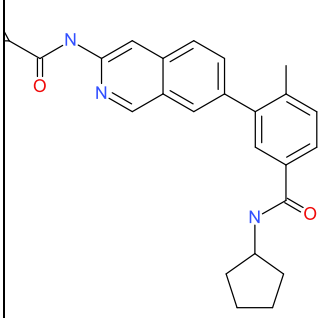
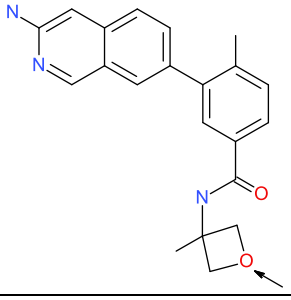
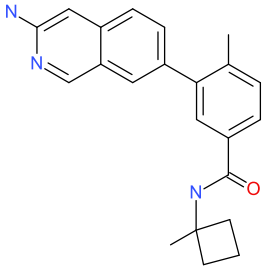
از مؤلفه‌های مهم دیگر توصیفگر NNC-C312 است. این توصیفگر به این معنی است که ۳ اتم در همسایگی اتم کربن وجود دارد که تنها ۱ عدد آن اتم کربن باشد. این توصیفگر افزاینده در بیشتر ترکیبات با pKi بالا، یعنی از pKi 7 به بالا وجود دارد. قطعهٔ مولکولی نمایش داده‌شده در شکل شمارهٔ ۵، نمونهٔ واضحی از توصیفگر NNC-C312 است. جدول شمارهٔ ۴ تعدادی از ترکیبات با pKi بالا را نشان می‌دهد که این موضوع را تأیید می‌کند.



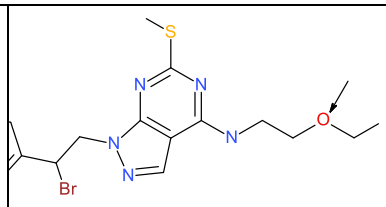
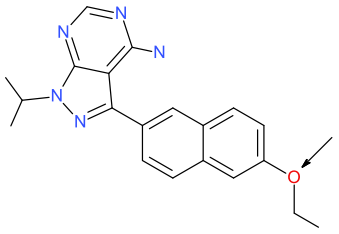
شکل شماره ۳. قطعهٔ مولکولی با اثر افزایشی بر روی pKi ترکیبات

یکی از توصیفگرهای کاهنده حضور اکسیژن آلیفاتیک و به دنبال آن دو کربن آلیفاتیک متوالی (O...C...C...) است. مثال‌هایی از اثر این توصیفگر در مولکول‌هایی که تنها اختلاف آن‌ها در این توصیفگر است، در جدول شمارهٔ ۵ آمده است. این توصیفگر کاهنده در جدول شمارهٔ ۵، با علامت فلش روی مولکول‌ها مشخص‌شده است. ساختارهایی که این توصیفگر را دارند، با ساختارهای مشابه خودشان در جدول شمارهٔ ۵ مقایسه شده‌اند؛ به‌عنوان‌مثال، مشتقات شمارهٔ ۳۸۳ و شمارهٔ ۸ از نظر ساختاری مشابه هستند و تفاوت آن‌ها در حضور اکسیژن در حلقهٔ سیکلوپنتان است. حضور اکسیژن که باعث به وجود آمدن توصیفگر O...C...C... در ساختار ۳۸۳ شده است، موجب کاهش pKi از مقدار ۹/۳۰ به مقدار ۸/۷۸ گردیده است. دربارهٔ جفت ساختارهای مشابه دیگر مانند جفت ساختار ۲۸۶ و ۴۰۰، ۲۳۸ و ۲۷۷، ۲۵۶ و ۲۶، به همین ترتیب حضور این توصیفگر باعث کاهش چشمگیری در مقدار pKi شده است.

جدول شماره۵. مثال‌هایی از تأثیر کاهندگی حضور اکسیژن آلیفاتیک و به دنبال آن، دو کربن آلیفاتیک متوالی (O...C...C...) بر روی مقدار pKi

شماره	ساختار	pKi	شماره	ساختار	pKi
۳۸۳		۸/۷۸	۸		۹/۳۰
۲۸۶		۷/۳۸	۴۰۰		۸/۱۱

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

۲۳۸		۶/۲۶	۲۷۷	۶/۴۹
۲۵۶		۵/۸۰	۲۶	۶/۱۲

شماره	توصیفگر	توضیحات
توصیفگرهای افزاینده		
۱	NNC-C...330.	کد نزدیک‌ترین همسایگی برای کربن برابر با ۳۳۰
۲	NNC-C...312.	کد نزدیک‌ترین همسایگی برای کربن برابر با ۳۱۲
۳	VS2-C...7...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۷
۴	PT2-N...4...	تعداد مسیرهای به طول ۲ که برابر با ۴ است و از رأس اتم نیتروژن شروع‌شده است.
۵	VS2-C...9...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۹
۶	c...2...c...	حضور دو کربن آروماتیک جدا در حلقهٔ شمارهٔ ۲
۷	VS2-C...8...	پوستهٔ ظرفیت درجهٔ دوم برای اتم کربن برابر با ۸
۸	PT3-C...6...	تعداد مسیرهای به طول ۳ که برابر با ۶ است و از رأس اتم کربن شروع‌شده است.
۹	c...c...2...	حضور دو کربن آروماتیک متوالی در حلقهٔ شمارهٔ ۲
۱۰	PT3-N...4...	تعداد مسیرهای به طول ۳ که برابر با ۴ است و از رأس اتم نیتروژن شروع‌شده است.
۱۱	C6...AH.3...	وجود سه حلقهٔ شش عضوی آروماتیک دارای هتروواتم
توصیفگرهای کاهنده		
۱	C6...AH.4...	وجود ۴ حلقهٔ شش عضوی آروماتیک دارای هتروواتم
۲	c...n...2...	حضور کربن و نیتروژن آروماتیک در حلقهٔ دوم
۳	O...C...C...	حضور اکسیژن آلیفاتیک و به دنبال آن، دو کربن آلیفاتیک متوالی

طراحی مولکول‌های جدید:

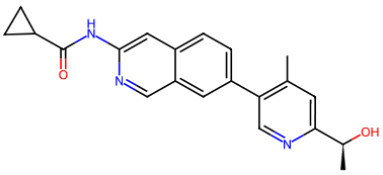
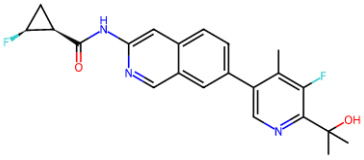
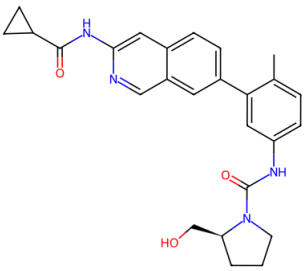
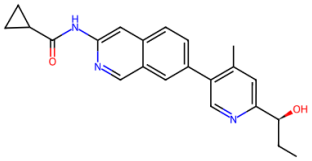
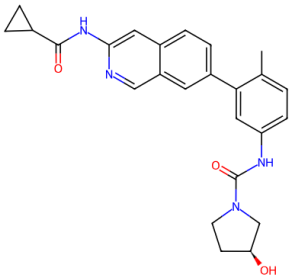
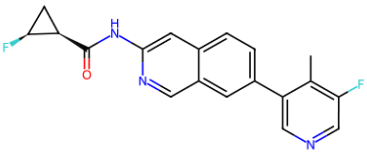
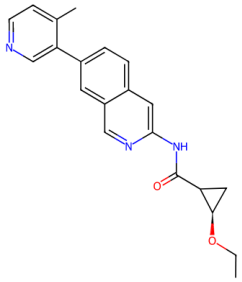
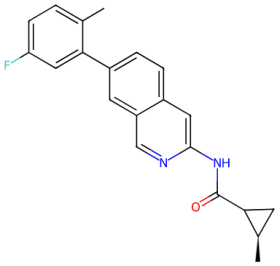
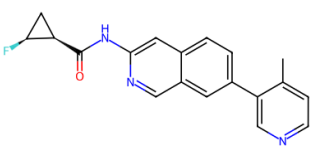
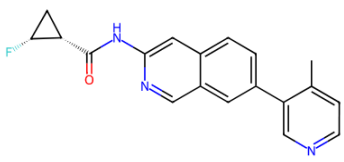
بر اساس نتایج تفسیر مدل و به کمک ساختار کلی مشتقاتی از ایماتینیب در مجموعهٔ داده‌ها که pKi بالایی داشتند، تعدادی از مشتقات ایماتینیب که در داده‌هایی گزارش‌شده، وجود نداشتند و دارای pKi میانگین پیش‌بینی‌شده بر اساس سه مدل بالاتر از ۸ بودند، از بانک داده‌های CHEMBL (https://www.ebi.ac.uk/chembl) استخراج و به‌عنوان نتایج مدل‌سازی گزارش شدند (جدول

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

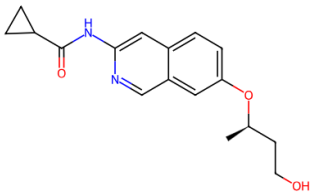
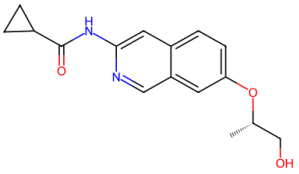
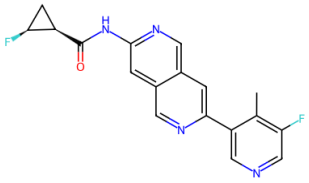
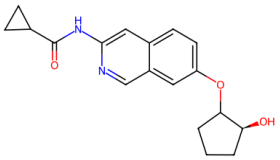
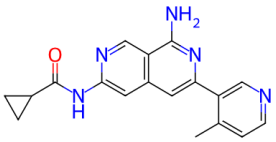
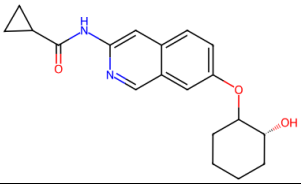
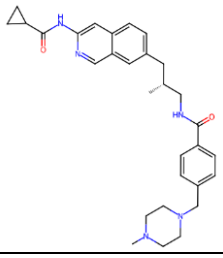
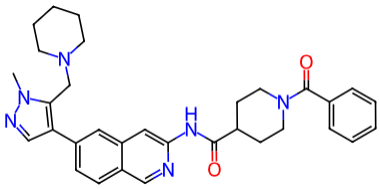
شمارهٔ ۶).

همهٔ ترکیبات پیش‌تر توسط سایر محققان سنتز گردیده‌اند؛ اما مقادیر تمایل اتصال تیروزین کیناز (Ki) تجربی برای آن‌ها گزارش نشده است. می‌توان با جستجوی ID مربوطه در سایت CHEMBLE، اطلاعات کاملی از روش سنتز این ترکیبات به‌دست آورد.

جدول شماره٦. ساختار مشتقات ایماتینیب جدید، ID مربوطه و نتایج پیشگویی pKi (میانگین حاصل از سه مدل ارائه‌شده) برای آن‌ها که از بانک داده‌های CHEMBL جستجو شده‌اند.

ساختار و ID مربوط به CHEMBL	pKi (میانگین)	ساختار و ID مربوط به CHEMBL	pKi (میانگین)
CHEMBL3689568 	۹/۲۵	CHEMBL3689721 	۹/۱۲
CHEMBL3689603 	۹/۴۶	CHEMBL3689564 	۸/۶۳
CHEMBL3689605 	۹/۱۴	CHEMBL3689722 	۹/۰۱
CHEMBL3689727 	۸/۸۴	CHEMBL3685170 	۸/۷۹
CHEMBL3689578 	۸/۸۳	CHEMBL3689577 	۸/۸۳

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

CHEMBL3685189 	۸/۳۷	CHEMBL3685158 	۸/۳۵
CHEMBL3689718 	۸/۹۸	CHEMBL3689569 	۸/۱۱
CHEMBL5195701 	۹/۰۶	CHEMBL3689570 	۸/۱۶
CHEMBL3685193 	۸/۵۰	CHEMBL4751301 	۸/۹۷

بحث و نتیجه‌گیری

روش‌های محاسباتی یک روش قدرتمند برای طراحی/پیش‌بینی فعالیت داروها در مقابل بیماری‌های متفاوت، توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند. در این مطالعه، مدل‌های QSAR برای پیش‌بینی تمایل اتصال (pKi) 555 ترکیب از مشتقات ایماتینیب به‌عنوان مهارکنندهٔ BCR-ABL تیروزین کیناز در درمان بیماری سرطان لوسمی مزمن، با استفاده از روش مونت‌کارلو و بر اساس معیار شاخص ایدئال همبستگی (IIC) ساخته‌شده است. ساخت مدل‌های QSAR توسط نرم‌افزار CORAL و با استفاده از توصیفگر هیبریدی بهینه که ترکیبی از SMILES و HFGs است، انجام گردیده است. در پایان، برخی از ویژگی‌های آماری مدل‌های CORAL به‌دست‌آمده برای توصیف pKi با برخی از مؤلفه‌های آماری مدل‌های دیگر که از قبل گزارش‌شده است، مقایسه گردیده است (۱۰). مقایسه نشان می‌دهد که ویژگی‌های آماری مدل‌های CORAL طراحی‌شده از نظر کیفی، قابل‌مقایسه یا حتی بهتر از مدل‌های پیشنهادشده در گزارش پیشین است. در مدل‌های QSAR پیشین از شبکه‌های عصبی (DNN) و مجموعه‌های ترکیبی توصیفگرهای D/3D/MD۲ به‌منظور پیش‌بینی تمایل اتصال ترکیبات استفاده‌شده است. آن‌ها نشان دادند که مدل‌های رگرسیون DNN برای مجموعهٔ داده‌ها $R2 \geq 0.71$ و $MAE \leq 0.85$ را دارد. در این تحقیق، $R2 \geq 0.74$ و $MAE \leq 0.59$ برای مدل‌ها به‌دست آمد. علاوه بر این، مدل‌های QSAR ایجادشده در این کار، با استفاده از معیارهای قوی مانند IIC، Q2F1، Q2F2، Q2F3، آزمون Y، cR2p و R2m ارزیابی شده‌اند. در اینجا، کل مجموعهٔ داده به چهار مجموعه (آموزش، آموزش منفعل، مجموعه کالیبراسیون و آزمون) و سه شکاف تقسیم گردید،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

درحالی‌که در گزارش پیشین، مجموعهٔ داده به دو مجموعه (مجموعه آموزشی و آزمایشی) و یک شکاف تقسیم شد؛ درنتیجه، ما نشان داده‌ایم که پتانسیل پیش‌بینی مدل جهانی QSAR توسعه‌یافته می‌تواند با مدل‌های QSAR گزارش‌شدهٔ محلی مرتبط باشد.

در کار حاضر، روش بهینه‌سازی مونت‌کارلو برای ساخت سه مدل QSAR برای پیش‌بینی تمایل اتصال (pKi) 555 ترکیب از مشتقات ایماتینیب به‌عنوان مهارکنندهٔ BCR-ABL تیروزین کیناز در درمان بیماری سرطان لوسمی مزمن، با استفاده از TF2 با IIC استفاده گردید. مدل‌های ساخته‌شده با استفاده از شاخص‌های اعتبارسنجی داخلی و خارجی و آزمون تصادفی سازی Y ارزیابی شدند که همهٔ مدل‌های ساخته‌شده قابل‌اطمینان، پیش‌بینی‌پذیر و قابل تکرار بودند. مدل‌های QSAR پیشنهادی ضریب همبستگی (R2) رضایت‌بخش و در محدودهٔ ۰/۸۷۷۵-۰/۸۵۷۵ برای دستهٔ آزمون هستند. با استفاده از مدل‌های ساخته‌شده، توصیفگرهای افزایندهٔ یا کاهنده تمایل اتصال (Ki) ترکیبات مطالعه‌شده، با بررسی وزن همبستگی ویژگی‌های مختلف مولکولی در چندین مرحله اجرای روش مونت‌کارلو به‌دست‌آمده است. با استفاده از نتایج مدل‌سازی، ترکیباتی جدید با فعالیت بیشتر علیه بیماری لوسمی میلوئِید مزمن پیشنهادشده است.

سپاس‌گزاری

از همه‌ی اشخاصی که در این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌نمایند که هیچگونه تعارض منافعی وجود ندارد.

کد اخلاق

این مطالعه دارای تاییدیه اخلاق به شماره IR.IAU.PS.REC.1400.260 از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران می‌باشد.

حمایت مالی

پژوهش حاضر از هیچ سازمان و ارگانی حمایت مالی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

این مقاله برگرفته از رساله دکتری خانم شراره وردست باغ میشه می‌باشد که آقایان دکتر علی الماسی‌راد و دکتر شهرام لطفی اساتید راهنما و سرکار خانم دکتر شهین احمدی استاد مشاور در تهیه و تدوین آن مشارکت داشتند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

References

1. Goudzal A, El Aissouq A, El Hamdani H, Ouammou A. QSAR modeling, molecular docking studies and ADMET prediction on a series of phenylaminopyrimidine-(thio) urea derivatives as CK2 inhibitors. Mater Today 2022;51:1851-62. doi: 10.1016/j.matpr.2020.08.044.
2. Yang M, Xi Q, Jia W, Wang X. Structure-based analysis and biological characterization of imatinib derivatives reveal insights towards the inhibition of wild-type BCR-ABL and its mutants. Bioorg Med Chem Lett 2019;29:126758. doi:10.1016/j.bmcl.2019.126758.
3. Oliveira A, Moura S, Pimentel L, Neto J, Dantas R, Silva-Jr F, et al. New imatinib derivatives with antiproliferative activity against A549 and K562 cancer cells. Molecules 2022;27:750. doi: 10.3390/molecules27030750.
4. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby Jr CR, Chen Z-S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. Leuk Res 2010;34:1255-68. doi:10.1016/j.leukres.2010.04.016.
5. Luo H, Quan H, Xie C, Xu Y, Fu L, Lou L. HH-GV-678, a novel selective inhibitor of Bcr-Abl, outperforms imatinib and effectively overrides imatinib resistance. Leukemia 2010;24:1807-9. doi:10.1038/leu.2010.169.
6. Hamzehali H, Lotfi S, Ahmadi S, Kumar P. Quantitative structure–activity relationship modeling for predication of inhibition potencies of imatinib derivatives using SMILES attributes. Sci Rep 2022;12;21708. doi:10.1038/s41598-022-26279-8.
7. Kumar P, Kumar A, Singh D. CORAL: Development of a hybrid descriptor based QSTR model to predict the toxicity of dioxins and dioxin-like compounds with correlation intensity index and consensus modelling. Environ Toxicol Pharmacol 2022; 93:103893. doi: 10.1016/j.etap.2022.103893.
8. Toropova A, Toropov A, Viganò E, Colombo E, Roncaglioni A, Benfenati E. Carcinogenicity prediction using the index of ideality of correlation. SAR QSAR Environ Res 2022;33;419-28. doi:10.1080/1062936X.2022.2076736.
9. Toropova AP, Toropov AA, Roncaglioni A, Benfenati E. The index of ideality of correlation improves the predictive potential of models of the antioxidant activity of tripeptides from frog skin (Litoria rubella). Comput Biol Med 2021;133;104370. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104370.
10. Kyaw Zin PP, Borrel A, Fourches D. Benchmarking 2D/3D/MD-QSAR Models for Imatinib Derivatives: How Far Can We Predict? J Chem Inf Modl 2020; 60:3342-60. doi:10.1021/acs.jcim.0c00200.
11. Lotfi S, Ahmadi S, Kumar P. A hybrid descriptor based QSPR model to predict the thermal decomposition temperature of imidazolium ionic liquids using Monte Carlo approach. J Mol Liq 2021;338:116465. doi:10.1016/j.molliq.2021.116465.
12. Duhan M, Sindhu J, Kumar P, Devi M, Singh R, Kumar R, et al. Quantitative structure activity relationship studies of novel hydrazone derivatives as α-amylase inhibitors with index of ideality of correlation. J Biomol Struct Dyn 2022;40: 4933-53. doi:10.1080/07391102.2020.1863861.
13. Achary P, Toropova A, Toropov A. Combinations of graph invariants and attributes of simplified molecular input-line entry system (SMILES) to build up models for sweetness. Food Res Int 2019;122:40-6. doi:10.1016/j.foodres.2019.03.067.
14. Ahmadi S, Azimi N. Quasi-SMILES-Based QSPR/QSAR Modeling. QSPR/QSAR Analysis Using SMILES and Quasi-SMILES: Springer; 2023. p. 191-210. doi:10.1007/978-3-031-28401-4_8.
15. Ahmadi S. Mathematical modeling of cytotoxicity of metal oxide nanoparticles using the index of ideality correlation criteria. Chemosphere 2020;242:125192. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125192.
16. Das NR, Sharma T, Mallick A, Toropova AP, Toropov AA, Achary P. Computational Approach in Designing and Development of Novel Inhibitors of AKR1C1. Ambient Intelligence in Health Care: Springer; 2023. p. 325-37. doi:10.1007/978-981-19-6068-0_32.
17. Ghaedi A. Predicting the cytotoxicity of ionic liquids using QSAR model based on SMILES optimal descriptors. J Mol Liq 2015;208:269-79. doi: 10.1016/j.molliq.2015.04.049.
18. Singh R, Kumar P, Devi M, Lal S, Kumar A, Sindhu J, et al. Monte Carlo based QSGFEAR: prediction of Gibb's free energy of activation at different temperatures using SMILES based descriptors. New J Chem 2022;46:19062-72. doi:10.1039/D2NJ03515D.
19. Ahmadi S, Lotfi S, Kumar P. Quantitative structure–toxicity relationship models for predication of toxicity of ionic liquids toward leukemia rat cell line IPC-81 based on index of ideality of correlation. Toxicol Mech Methods 2022; 32:302-12. doi:10.1080/15376516.2021.2000686.
20. Lotfi S, Ahmadi S, Kumar P. The Monte Carlo approach to model and predict the melting point of imidazolium ionic liquids using hybrid optimal descriptors. RSC Adv

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

2021;11:33849-57. doi: 10.1039/D1RA06861J.
21. Ahmadi S, Ketabi S, Qomi M. CO2 uptake prediction of metal–organic frameworks using quasi-SMILES and Monte Carlo optimization. New J Chem 2022;46:8827-37. doi:10.1039/D2NJ00596D.
22. Kumar P, Kumar A. CORAL: QSAR models of CB1 cannabinoid receptor inhibitors based on local and global SMILES attributes with the index of ideality of correlation and the correlation contradiction index. Chemo Intell Lab Syst 2020;200:103982. doi: 10.1016/j.chemolab.2020.103982.
23. Shayanfar A, Shayanfar S. Is regression through origin useful in external validation of QSAR models? Eur J Phar Sci 2014;59:31-5. doi:10.1016/j.ejps.2014.03.007.
24. Consonni V, Ballabio D, Todeschini R. Comments on the definition of the Q 2 parameter for QSAR validation. J Chem Inf Model 2009;49:1669-78. doi: 10.1021/ci900115y.
25. Roy K, Kar S. The rm2 metrics and regression through origin approach: Reliable and useful validation tools for predictive QSAR models (Commentary on 'Is regression through origin useful in external validation of QSAR models?'). Eur J Pharm Sci 2014;62:111-4. doi:10.1016/j.ejps.2014.05.019.
26. Lawrence I, Lin K. Assay validation using the concordance correlation coefficient. Biometrics 1992:599-604. doi:10.2307/2532314.
27. Rücker C, Rücker G, Meringer M. Y-randomization and its variants in QSPR/QSAR. J Chem Inf Model 2007;47:2345-57. doi: 10.1021/ci700157b.
28. Toropova AP, Toropov AA, Veselinović AM, Veselinović JB, Benfenati E, Leszczynska D, et al. Nano-QSAR: Model of mutagenicity of fullerene as a mathematical function of different conditions. Ecotoxicol Environ Saf 2016;124:32-6. doi:10.1016/j.ecoenv.2015.09.038.
29. Chirico N, Gramatica P. Real external predictivity of QSAR models. Part 2. New intercomparable thresholds for different validation criteria and the need for scatter plot inspection. J Chem Inf Model 2012;52:2044-58. doi:10.1021/ci300084j.
30. Yordanova D, Schultz TW, Kuseva C, Tankova K, Ivanova H, Dermen I, et al. Automated and standardized workflows in the OECD QSAR Toolbox. Comput Toxicol 2019;10:89-104. doi:10.1016/j.comtox.2019.01.006.
31. Gatidou G, Vazaiou N, Thomaidis NS, Stasinakis AS. Biodegradability assessment of food additives using OECD 301F respirometric test. Chemosphere 2020;241:125071. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125071.
32. Marzo M, Lavado G, Como F, Toropova A, Toropov A, Baderna D, et al. QSAR models for biocides: The example of the prediction of Daphnia magna acute toxicity. SAR QSAR Environ Res 2020;31:227-43. doi:10.1080/1062936X.2019.1709221.
33. Soleymani N, Ahmadi S, Shiri F, Almasirad A. QSAR and molecular docking studies of isatin and indole derivatives as SARS 3CLpro inhibitors. BMC Chem 2023;17:32. doi: 10.1186/s13065-023-00947-w.
34. Azimi A, Ahmadi S, Kumar A, Qomi M, Almasirad A. SMILES-based QSAR and molecular docking study of oseltamivir derivatives as influenza inhibitors. PACs 2023;43:3257-77. doi:10.1080/10406638.2022.2067194.
35. Toropova AP, Schultz TW, Toropov AA. Building up a QSAR model for toxicity toward Tetrahymena pyriformis by the Monte Carlo method: A case of benzene derivatives. Environ Toxicol Pharmacol 2016;42:135-45. doi:10.1016/j.etap.2016.01.010.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]