

مطالعات روابط کمی ساختار - فعالیت سه بعدی با استفاده از روش‌های CoMSIA و CoMFA روی سری ترکیبات تنظیم کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu₁ به عنوان عوامل ضد اسکیزوفرنی

اسلام پوربشیر*، رضا محمودزاده لکی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

ثریا دشتی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اردبیل، اردبیل، ایران

چکیده: هدف از مطالعه حاضر، ایجاد یک مدل ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه بعدی با قابلیت پیش بینی بالا برای مجموعه‌ای از ترکیبات تنظیم کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu₁ که به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی عمل می‌کنند، می‌باشد. مدل سازی کامپیوتری مورد استفاده بر پایه روش های تحلیل مقایسه ای میدان مولکولی (CoMFA)، تحلیل مقایسه ای میدان مولکولی - تمرکز میدانی (CoMFA - تمرکز میدانی) و تحلیل مقایسه ای شاخص های ساختار مولکولی (CoMSIA) بود. مجموعه داده ها (۹۱ مولکول) به دو مجموعه آزمون و آزمایشی تقسیم شده و بر روی فعال ترین ترکیب تراز شدند. مدل های ساخته شده و بهینه سازی شده بر اساس روش PLS نتایج قابل قبولی ارائه کردند. قابلیت پیش بینی خارج از مجموعه مدل های ساخته شده از طریق تکنیک های اعتبارسنجی بیرون گذاشتن یک ترکیب یا اعتبارسنجی متقاطع مورد ارزیابی قرار گرفت و مقدار q^2 برای مدل های ساخته شده CoMFA، CoMFA - تمرکز میدانی و CoMSIA به ترتیب ۰/۶۳۱، ۰/۶۵۳، ۰/۵۹۴ بدست آمد. پارامترهای آماری بدست آمده از مدل های ساخته شده، قابل اعتماد بودن مدل ها را نشان می دهند. همچنین کانتورهای سه بعدی حاصل از فرآیند مدل سازی، راهنمای خوبی جهت طراحی ترکیبات فعال تر می باشد. با استفاده از نتایج مدل CoMFA - تمرکز میدانی، ۶ ترکیب جدید طراحی و مقدار pEC₅₀ آن ها پیش بینی شد. pEC₅₀ ترکیبات پیشنهادی طراحی شده در محدوده ۸/۲۸ الی ۸/۵۸ بدست آمد که نشان دهنده افزایش فعالیت زیستی آن ها نسبت به ترکیب الگو می باشد.

واژگان کلیدی: روابط کمی ساختار - فعالیت سه بعدی، ترکیبات تنظیم کننده آلوستریک مثبت، mGlu₁ اسکیزوفرنی،

CoMSIA، CoMFA

KEYWORDS: Three-dimensional quantitative structure-activity relationships, Positive allosteric regulatory compounds, mGlu₁, Schizophrenia, CoMFA, CoMSIA

مقدمه

یکی از مسائل مهم در حیطه‌ی آسیب‌شناسی روانی، تشخیص درست اختلالات روانی است. یکی از بیماری‌هایی که تشخیص آن‌ها از یکدیگر مشکل و زمان‌بر می‌باشد، بیماری اسکیزوفرنی است. اسکیزوفرنی یک اختلال مزمن و جدی است که بر شیوه‌ی تفکر، احساس و رفتار فرد مبتلا اثر می‌گذارد و مشکلات زیادتری را در زمینه‌ی شناسایی و بیان هیجان‌ها نشان می‌دهد [۵-۱]. اسکیزوفرنی مانند دیگر اختلال‌های ذهنی، شایع نیست، اما می‌تواند بسیار ناتوان‌کننده باشد. از هر ۱۰۰۰ نفر، تقریباً ۷ یا ۸ نفر در طول زندگی‌شان به این اختلال مبتلا خواهند شد. اسکیزوفرنی بر جامعه و خانواده‌ها اثر گذاشته و همچنین مردان را اندکی بیشتر از زنان مبتلا می‌کند و احتمال ابتلا به آن در تمام گروه‌های نژادی در سراسر جهان وجود دارد. نشانه‌هایی از قبیل توهم و هذیان معمولاً در سنین بین ۱۶ تا ۳۰ سال آغاز می‌شوند. مردان نشانه‌ها را کمی زودتر از زنان تجربه می‌کنند. شایع‌ترین سن ابتلا به اسکیزوفرنی، اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی است. افکار و رفتارهای خودکشی‌گرایانه میان اسکیزوفرن‌ها بسیار شایع است [۶، ۷]. اسکیزوفرن‌ها نسبت به افرادی که بیماری روانی ندارند، زودتر می‌میرند. مصرف مواد مخدر، شایع‌ترین اختلالی است که همزمان با اسکیزوفرنی رخ می‌دهد و روابط پیچیده بین این دو به طور گسترده بررسی شده است. اختلال مصرف مواد مخدر می‌تواند از تأثیر درمان اسکیزوفرنی کم کند و چنانچه اسکیزوفرن‌ها دچار سوءمصرف مواد مخدر باشند، احتمال مشارکت‌شان در درمان، کمتر می‌شود. دانشمندان عقیده دارند تعامل میان ژن‌ها و جنبه‌هایی از محیط زندگی فرد، در ابتلا به اسکیزوفرنی نقش دارد. درمان‌ها برای از بین بردن نشانه‌های بیماری متمرکز هستند و شامل داروهای ضدروان‌پریشی و درمان‌های روانی - اجتماعی مختلف می‌شوند [۱، ۶]. ارتباط کمی ساختار - فعالیت برای اولین بار در قرن نوزدهم مورد استفاده قرار گرفت. یکی از زمینه‌های مهم کاربرد شیمی‌سنجی (کومتریکیس) در مطالعاتی است که خواص مولکول‌ها را به ویژگی‌های ساختاری آن‌ها نسبت می‌دهد. ارتباط کمی ساختار - فعالیت به نحوه ارتباط بین فعالیت زیستی و ساختار شیمیایی ترکیبات می‌پردازد. هدف ارتباط کمی ساختار - فعالیت، ایجاد رابطه‌ای منطقی بین کمیت‌ها و یا خواص ترکیبات (فعالیت) و ساختار شیمیایی آن‌ها می‌باشد و این قانون برای مولکول‌های جدید مورد استفاده قرار می‌گیرد [۸-۱۰]. ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی یک اصطلاح گسترده است و به تمام روش‌هایی اطلاق می‌شود که ویژگی‌های ماکروسکوپی ساختارهای مولکولی را بر اساس محاسبات اتمی و از طریق نمایش سه‌بعدی آن‌ها توصیف می‌کنند [۱۱-۱۳].

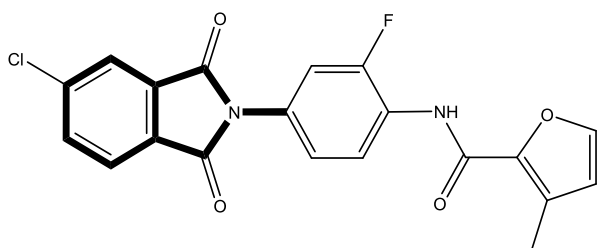
با وجود اینکه روش‌های تجربی خالی از خطا نیستند، هیچ مدل ارتباط کمی ساختار - فعالیتی نمی‌تواند جایگزین سنجش‌های تجربی شود. اما تلاش در جهت ساختن مدلی است که تا حد امکان به واقعیت نزدیک‌تر باشد [۱۴-۱۶]. ایجاد ارتباط بین خاصیت یا فعالیت یک ترکیب و ساختار آن با استفاده از چند توصیف‌گر مناسب امکان‌پذیر است [۱۷-۱۹].

در سال‌های اخیر مطالعات مختلفی در زمینه اجرای ارتباط کمی ساختار - فعالیت بر روی مشتقات متفاوتی از ترکیبات مختلف در خصوص بیماری اسکیزوفرنی انجام شده است [۲۰-۲۳]. مانند و همکاران در سال ۲۰۱۴ [۲۴] در مطالعه‌ای، مدل‌سازی بر پایه ارتباط کمی ساختار - فعالیت بر روی آنزیم فسفودی استراز ۱۰A برای کنترل مسیرهای پیام‌رسانی سلولی در اسکیزوفرنی را گزارش دادند. همچنین محمد الفاضلی و همکاران در سال ۲۰۲۲ [۲۱] بر روی ترکیبات بی‌سیکلو ((آریل) متیل) بنزامید که به عنوان مهارکننده‌های ناقل گلیسین نوع ۱ (GlyT₁) برای کنترل بیماری اسکیزوفرنی عمل می‌کنند، با استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی مولکولی بر پایه ارتباط کمی ساختار - فعالیت مطالعه کرده‌اند. در تحقیق دیگری که مارونان و همکاران در سال ۲۰۱۷ [۲۲] گزارش دادند بر توسعه مدل‌های ارتباط کمی ساختار - فعالیت بر اساس فعالیت زیستی ترکیبات گیاهی و مشتقات آن‌ها در درمان اسکیزوفرنی تمرکز دارد. در سال ۲۰۱۹ ژانگ و همکاران [۲۰] در پژوهشی بر اساس مدل‌سازی ارتباط کمی ساختار - فعالیت بر روی مشتقات تتراهیدرو پیریدوپیریمیدینون که با هدف قرار دادن همزمان گیرنده‌های دوپامین D₂ و سروتونین 5-HT_{2A} که توان کاهش بیماری اسکیزوفرنی را دارا بود، ترکیبات جدیدی را برای کنترل این بیماری پیشنهاد کردند.

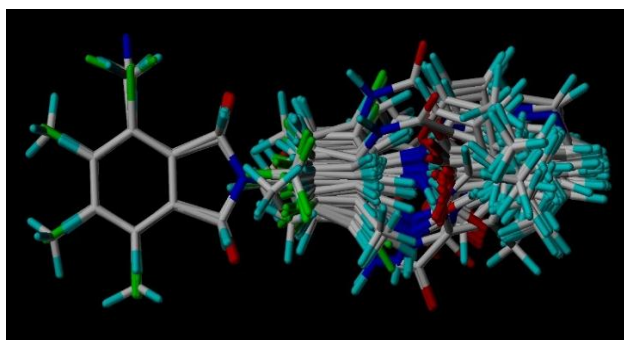
با توجه به بررسی‌های صورت گرفته، تا به حال هیچ روش مدل‌سازی قابل قبولی بر روی تنظیم‌کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu₁ که به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی عمل می‌کنند گزارش نشده است. در مطالعه حاضر، مدل‌سازی ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی با قابلیت پیش‌بینی بالا برای مجموعه‌ای از ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu₁ که به عنوان ترکیبات جدید ضد اسکیزوفرنی هستند، گزارش شده است. در این پژوهش از توصیف‌گرهای سه‌بعدی براساس روش‌های تحلیل مقایسه‌ای میدان مولکولی (CoMFA) و تحلیل مقایسه‌ای شاخص‌های ساختار مولکولی (CoMSIA) استفاده شد که موقعیت اتم‌ها در این روش‌ها به علت سه‌بعدی بودن بسیار مهم است. همچنین اساس این روش‌ها محاسبه‌ی انرژی برهمکنش‌های الکترواستاتیک، فضایی، آبگریزی، دهنده و گیرنده پیوند هیدروژنی بین اتم کاوشگر و موقعیت‌های مختلف ساختار

(۱) Comparative Molecular Field Analysis

(۲) Comparative Molecular Similarity Indices Analysis



شکل ۱- ساختار ترکیب الگو (ترکیب ۵۹)، قسمت‌های ساختاری مشترک پررنگ شده است.



شکل ۲- ترکیبات تراز شده بر روی یکدیگر بر پایه قسمت مشترک ساختار ترکیب الگو

نیروی تریپوس^۳ با دی الکتریک وابسته به فاصله^۴ و الگوریتم گرادیان مزدوج پاول^۵ انجام شد (تا رسیدن به حد ۰/۰۱ کیلوکالری بر مول) [۱۸]. تراز کردن مولکول‌ها یکی از حساس‌ترین پارامترها در مطالعات ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی است. صحت پیش‌گویی مدل‌ها و اعتبار دیاگرام کانتورهای به دست آمده، وابسته به تراز کردن مولکول می‌باشد. در این مطالعه تراز کردن به روش اتم به اتم به عنوان روش تراز کردن، مورد استفاده قرار گرفت. فعال‌ترین ترکیب (ترکیب ۵۹) به عنوان الگو در نظر گرفته شد و سایر ترکیبات بر پایه قسمت‌های ساختاری مشترک بر روی آن تراز شدند. ساختار ترکیب ۵۹، به صورتی که قسمت‌های مشترک در ساختار به صورت پررنگ نمایش داده شده است، در شکل ۱ آمده است و همچنین ترکیبات تراز شده بر روی یکدیگر در شکل ۲ نشان داده شده است.

محاسبه میدان‌های CoMFA و CoMSIA

میدان‌های فضایی و الکتروستاتیک با استفاده از یک اتم کربن با هیبرید sp^3 و بار +۱ و شعاع واندروالسی $1/52 \text{ \AA}$ به عنوان اتم پروب در نرم افزار SYBYL محاسبه گردید. به منظور کاهش نویز و بهبود نتایج مدل ساخته شده، مقدار فیلتر ستون^۶ 1 kcal/mol تنظیم شد.

مولکول‌ها می‌باشد که به فعالیت‌های زیستی آن‌ها مرتبط می‌کند. و اطلاعات بسیار مفیدی در طراحی ترکیبات جدید ارائه می‌دهد. ما در این مطالعه برای اولین بار، ایجاد یک مدل ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی با قابلیت پیش‌بینی بالا برای مجموعه‌ای از ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu1 که به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی می‌باشند را گزارش داده‌ایم و در نهایت با استفاده از اطلاعات بدست آمده، ترکیبات جدید با قدرت بالا طراحی کرده‌ایم.

داده‌ها و روش‌ها

مجموعه داده‌ها

مطالعات ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی بر روی یک سری از ترکیبات (VU0486321) تنظیم‌کننده آلوستریک مثبت mGlu₁ به عنوان یک داروی ضد اسکیزوفرنی صورت گرفت. مجموعه‌ای از مشتقات VU0486321 به عنوان ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریک مثبت mGlu₁ به همراه فعالیت زیستی متناظرشان (pEC_{50}) از مقالات استخراج شدند [۲۵-۲۸]. مقدار EC_{50} ^۱ نشان دهنده غلظتی از ترکیب مورد نظر است که باعث ایجاد اثر زیستی به میزان ۵۰ درصد شود [۲۹]. مقدار pEC_{50} نیز از طریق $[-\text{Log}(EC_{50})]$ بدست آمد. در ادامه تعدادی از ترکیبات بدلیل نداشتن قسمت ساختاری مشترک از مجموعه داده کنار گذاشته شدند. همچنین، چند ترکیب نیز به عنوان داده دورافتاده از کل مجموعه حذف شدند. این امر بدلیل پائین بودن قدرت پیش‌بینی مدل هنگام استفاده از این ترکیبات در مجموعه داده بود. خطای پیش‌گویی بالای این ترکیبات، احتمالاً به دلیل خطای داده‌های تجربی و همچنین تفاوت ساختاری این ترکیبات با سایر ترکیبات می‌تواند باشد. در انتها ۹۱ ترکیب به عنوان مجموعه داده انتخاب شد که از این مجموعه تعداد ۷۴ ترکیب به عنوان مجموعه آموزش (۸۰٪) و ۱۸ ترکیب به عنوان مجموعه آزمون (۲۰٪) انتخاب گردید. ساختار این ترکیبات در جدول ۱ ارائه شده است.

رسم، بهینه‌سازی انرژی و تراز کردن مولکول‌ها

همه مطالعات مدل‌سازی مولکولی، در مجموعه نرم افزاری SYBYL-X و ChemDraw انجام شد [۳۰، ۳۱]. ساختارهای سه‌بعدی ترکیبات رسم شد و بارهای اتمی جزئی از طریق روش گاستیگر - هوکل^۲ محاسبه شد، بهینه‌سازی انرژی از طریق میدان

(۱) Half maximal effective concentration

(۳) Tripos Force field

(۵) Powell

(۲) Gastiger - Huckel

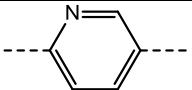
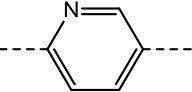
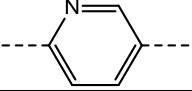
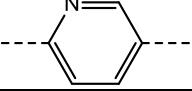
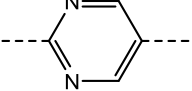
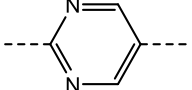
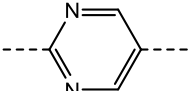
(۴) Distance- dependent dielectric

(۶) Column filtering

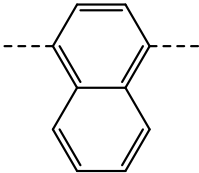
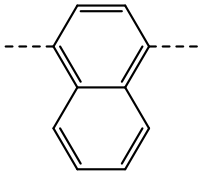
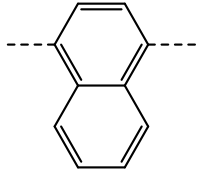
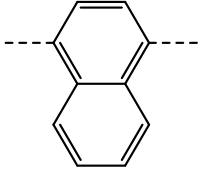
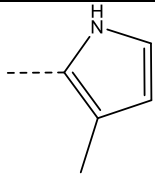
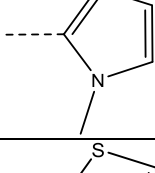
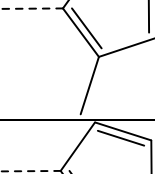
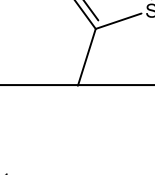
جدول ۱- ساختار مشتقات VU0486321 به همراه مقادیر pEC₅₀ تجربی و پیش‌بینی شده آن‌ها با مدل‌های مختلف

<p>۱-۲۰</p>	<p>۲۱-۳۱</p>
<p>۳۲-۳۴</p>	<p>۳۵-۴۲</p>
<p>۴۳-۵۶</p>	<p>۵۷-۶۱</p>
<p>۶۲-۶۳</p>	<p>۶۴-۷۰</p>
<p>۷۱-۷۸</p>	<p>۷۹-۸۴</p>
<p>۸۵-۸۸</p>	<p>۸۹-۹۱</p>

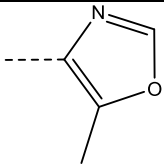
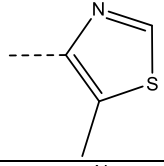
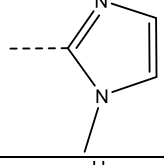
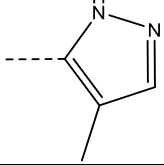
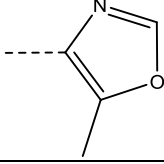
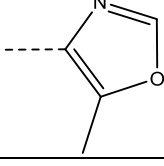
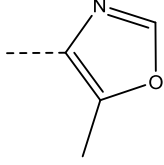
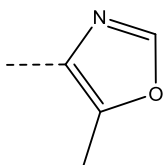
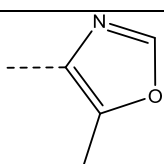
ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۱	H	H	-	-	۷/۳۲	۷/۷۹	۷/۸۱	۷/۲۳
۲	Me	H	-	-	۷/۷۹	۷/۷۹	۷/۸۱	۷/۴۳
۳	Cl	H	-	-	۷/۵۴	۷/۴۰	۷/۴۳	۷/۲۹
۴	F	H	-	-	۷/۳۶	۷/۲۶	۷/۲۹	۷/۲۳
۵	H	F	-	-	۷/۶۵	۷/۳۲	۷/۳۶	۷/۱۵
۶	Me	F	-	-	۷/۵۸	۷/۷۵	۷/۷۳	۷/۲۶
۷	Cl	F	-	-	۷/۵۶	۷/۰۵	۷/۱۷	۷/۲۳
۸*	F	F	-	-	۷/۴۶	۷/۶۵	۷/۷۱	۷/۲۵
۹	H	Me	-	-	۷/۰۵	۷/۲۳	۷/۲۷	۷/۱۴
۱۰*	Me	Me	-	-	۷/۶۷	۷/۱۵	۷/۰۸	۶/۳۸
۱۱	Cl	Me	-	-	۷/۳۱	۷/۴۱	۷/۴۷	۷/۲۹
۱۲	F	Me	-	-	۷/۳۱	۷/۱۳	۷/۱۸	۷/۱۴
۱۳	H	CF ₃	-	-	۶/۹۱	۶/۷۵	۶/۸۰	۶/۹۸
۱۴	Me	CF ₃	-	-	۶/۲۷	۶/۷۲	۶/۷۸	۶/۹۸
۱۵	Cl	CF ₃	-	-	۶/۹۸	۶/۹۸	۶/۹۵	۷/۱۵
۱۶	F	CF ₃	-	-	۶/۸۱	۶/۸۴	۶/۸۰	۷/۲۸
۱۷*	H	OMe	-	-	۷/۳۳	۷/۰۵	۷/۰۸	۶/۹۰
۱۸	Me	OMe	-	-	۷/۳۱	۷/۳۶	۷/۴۰	۷/۵۹
۱۹*	Cl	OMe	-	-	۷/۷۴	۷/۰۸	۷/۰۸	۷/۱۲
۲۰	F	OMe	-	-	۶/۸۴	۶/۹۲	۷/۰۴	۶/۹۸
۲۱*	H		-	-	۶/۴۱	۷/۰۴	۷/۰۹	۷/۰۵
۲۲	Me		-	-	۷/۰۲	۶/۹۱	۶/۹۰	۶/۷۰
۲۳	Cl		-	-	۷/۴۶	۷/۱۹	۷/۲۷	۷/۲۷
۲۴	F		-	-	۶/۷۰	۷/۰۰	۷/۰۱	۷/۰۶
۲۵	H		-	-	۵/۳۳	۵/۹۳	۵/۸۰	۵/۹۰
۲۶	Me		-	-	۶/۱۲	۶/۲۱	۶/۱۲	۶/۰۸
۲۷	Cl		-	-	۶/۶۸	۶/۹۳	۶/۹۳	۶/۸۶

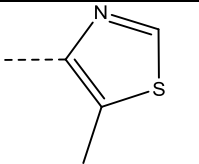
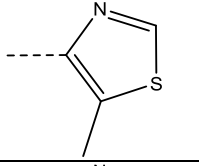
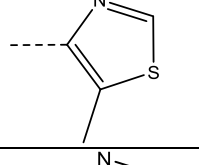
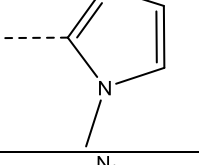
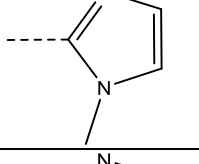
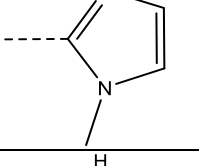
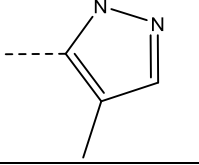
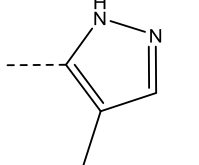
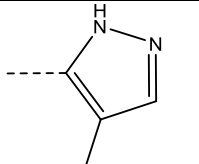
ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۲۸	H		-	-	۷/۶۹	۷/۴۹	۷/۴۷	۷/۷۱
۲۹	Me		-	-	۷/۸۰	۷/۹۰	۷/۸۰	۷/۷۶
۳۰	Cl		-	-	۷/۶۵	۷/۵۷	۷/۶۰	۷/۸۵
۳۱	F		-	-	۷/۷۱	۷/۵۲	۷/۵۵	۷/۷۷
۳۲	Cl	-	-	-	۷/۵۴	۷/۴۷	۷/۴۷	۷/۷۵
۳۳	Me	-	-	-	۷/۸۲	۷/۶۱	۷/۵۱	۷/۷۰
۳۴	OMe	-	-	-	۶/۴۸	۶/۵۱	۶/۴۸	۶/۹۹
۳۵		-	-	-	۵/۴۶	۵/۶۲	۵/۵۸	۵/۶۶
۳۶		-	-	-	۵/۲۸	۵/۳۸	۵/۵۱	۵/۶۶
۳۷*		-	-	-	۵/۷۲	۵/۶۸	۵/۷۱	۵/۷۹
۳۸*		-	-	-	۵/۸۲	۶/۰۸	۵/۹۳	۶/۹۵

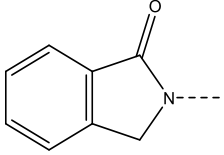
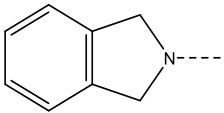
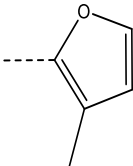
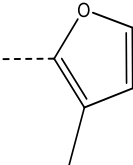
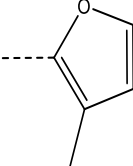
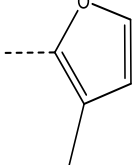
ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۳۹		-	-	-	۵/۸۳	۵/۶۶	۵/۶۸	۵/۶۳
۴۰		-	-	-	۷/۲۳	۶/۸۹	۶/۸۷	۶/۸۰
۴۱		-	-	-	۶/۴۵	۶/۶۹	۶/۷۱	۶/۸۴
۴۲		-	-	-	۵/۹۱	۵/۶۶	۵/۵۹	۵/۸۳
۴۳	3-Me		-	-	۷/۳۸	۷/۴۸	۷/۳۵	۷/۱۹
۴۴	3-Cl		-	-	۷/۲۶	۷/۵۹	۷/۵۹	۷/۱۴
۴۵*	4-Cl		-	-	۵/۸۸	۶/۰۷	۶/۰۲	۶/۲۹
۴۶	3-F		-	-	۶/۸۵	۶/۳۳	۶/۴۰	۵/۹۷
۴۷	4-F		-	-	۵/۷۷	۵/۹۰	۵/۸۶	۶/۲۲

ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۴۸	4-Me		-	-	۶/۶۴	۶/۳۵	۶/۳۶	۶/۴۱
۴۹	4-Cl		-	-	۵/۸۶	۶/۲۰	۶/۱۹	۵/۹۶
۵۰*	4-F		-	-	۶/۷۳	۵/۹۹	۶/۰۰	۵/۸۴
۵۱	3-Me		-	-	۶/۶۰	۶/۴۱	۶/۳۹	۶/۳۷
۵۲*	3-Cl		-	-	۶/۵۸	۶/۴۰	۶/۳۵	۶/۳۷
۵۳	3-F		-	-	۶/۱۷	۶/۲۶	۶/۲۷	۶/۲۱
۵۴*	4-Me		-	-	۵/۳۶	۶/۲۲	۶/۱۱	۵/۷۱
۵۵	3-Cl		-	-	۶/۰۷	۶/۲۸	۶/۲۷	۵/۹۶
۵۶*	3-F		-	-	۶/۲۰	۵/۸۵	۵/۷۵	۵/۸۰

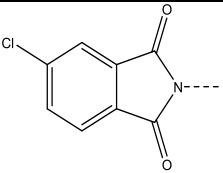
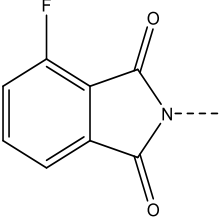
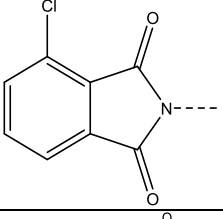
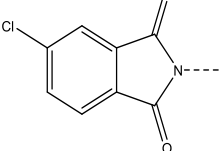
ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۵۷*	3-Me	-	-	-	۷/۹۴	۷/۹۰	۷/۸۰	۷/۶۹
۵۸*	4-Me	-	-	-	۷/۵۹	۷/۸۱	۷/۷۶	۷/۸۲
۵۹ ^a	3-Cl	-	-	-	۸/۲۷	۷/۸۶	۷/۸۱	۷/۹۵
۶۰	3-F	-	-	-	۷/۷۱	۷/۷۶	۷/۷۵	۷/۷۳
۶۱	4-F	-	-	-	۷/۶۵	۷/۸۳	۷/۷۸	۷/۷۹
۶۲		-	-	-	۵/۴۳	۵/۴۰	۵/۴۷	۵/۷۶
۶۳		-	-	-	۵/۷۵	۵/۷۳	۵/۷۹	۶/۰۹
۶۴	4-Cl	-	-	-	۶/۷۵	۶/۴۱	۶/۳۶	۶/۱۹
۶۵	7-Cl	-	-	-	۶/۳۱	۶/۳۷	۶/۲۷	۶/۳۲
۶۶	4-Me	-	-	-	۵/۹۶	۶/۱۴	۶/۱۸	۵/۹۸
۶۷	4-F	-	-	-	۶/۰۵	۶/۲۳	۶/۱۸	۶/۱۰
۶۸	4-Br	-	-	-	۶/۴۱	۶/۴۰	۶/۴۱	۶/۳۶
۶۹	4-CF ₃	-	-	-	۵/۹۴	۵/۸۷	۵/۸۰	۵/۸۷
۷۰	4-CN	-	-	-	۵/۶۷	۶/۱۵	۶/۲۳	۵/۸۳
۷۱	H	H		-	۵/۸۱	۵/۷۱	۵/۵۸	۵/۳۸
۷۲	H	4-Cl		-	۶/۶۱	۶/۶۸	۶/۴۶	۶/۹۲
۷۳	H	7-Cl		-	۶/۴۵	۶/۲۲	۶/۱۲	۶/۶۷
۷۴	3-F	4-Cl		-	۵/۹۰	۵/۹۴	۶/۰۶	۵/۷۷

ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۷۵	2-Cl	4-Cl		-	۵/۸۴	۵/۷۴	۵/۸۰	۵/۶۱
۷۶	2-Cl	4-Cl		-	۵/۸۹	۵/۸۴	۵/۹۱	۵/۹۱
۷۷*	2-Cl	4-Cl		-	۶/۰۲	۵/۵۵	۵/۴۷	۵/۷۲
۷۸	2-Cl	7-Cl		-	۵/۳۲	۵/۰۷	۵/۱۳	۵/۵۸
۷۹	Me	H	F	H	۷/۱۳	۶/۸۵	۶/۸۷	۶/۸۰
۸۰	F	H	Me	H	۶/۲۹	۶/۳۶	۶/۴۶	۶/۸۱
۸۱	H	Me	H	Me	۶/۵۱	۶/۵۰	۶/۴۹	۶/۷۷
۸۲	F	F	F	H	۷/۳۸	۶/۸۱	۶/۸۰	۶/۸۶
۸۳	F	F	H	F	۶/۲۳	۶/۹۲	۶/۹۳	۶/۶۷
۸۴*	F	H	F	H	۷/۱۱	۶/۷۹	۶/۷۷	۶/۷۵
۸۵		-	-	-	۷/۱۱	۷/۰۷	۷/۰۸	۶/۹۲
۸۶		-	-	-	۷/۲۴	۷/۱۸	۷/۲۲	۷/۰۱
۸۷*		-	-	-	۶/۸۸	۷/۱۴	۷/۰۹	۶/۹۹

ادامه جدول ۱

ردیف	گروه‌های عاملی				pEC ₅₀ تجربی	pEC ₅₀ پیش‌بینی شده		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
۸۸		-	-	-	۶/۶۶	۷/۰۹	۷/۰۸	۷/۱۰
۸۹		-	-	-	۷/۲۰	۶/۹۸	۶/۹۶	۶/۷۵
۹۰*		-	-	-	۷/۲۵	۷/۱۲	۷/۰۹	۶/۹۵
۹۱		-	-	-	۷/۰۰	۷/۰۹	۷/۰۴	۶/۷۶

* ترکیبات مجموعه آزمون
a ترکیب الگو

برای ایجاد ارتباط بین متغیرهای مستقل (میدان‌های CoMFA و CoMSIA) و مقادیر متغیر وابسته (pEC₅₀) مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز حداقل مربعات جزئی

آنالیز حداقل مربعات جزئی یک روش آنالیز رگرسیونی چندمتغیره است، که در مطالعات ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۲]. قبل از انجام آنالیز PLS، ستون‌های CoMFA و CoMSIA با پارامترهای پیش‌فرض محاسبه شدند. مقادیر محاسبه شده توصیفگرهای مربوط به هر روش در جدول ۲ آورده شده است. مدل‌های مختلف ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی حاصل از آنالیز PLS مطابق با تکنیک‌های اعتبارسنجی بیرون گذاشتن یک ترکیب یا اعتبارسنجی متقاطع بررسی شدند [۳۳].

مقدار پارامتر حد برش برای میدان‌های فضایی و الکتروستاتیک بر روی kcal/mol ۳۰ قرار داده شد. در روش استاندارد CoMFA وزن یکسانی به هر نقطه از شبکه داده می‌شود. روش تمرکز میدانی^۱، روشی است که به نقاطی از شبکه که بیشترین ارتباط با مدل را دارند، وزن بیشتری می‌دهد تا وضوح و قابلیت پیش‌بینی نتایج به دست آمده را افزایش دهد [۱۷، ۱۸].

تنظیمات استاندارد اتم کاوشگر با بار +۱، دهنده‌گی پیوند هیدروژنی^۲ و پذیرنده‌گی پیوند هیدروژنی^۳ +۱، فاکتور تضعیف α برابر با ۰/۳ و فاصله شبکه در تمامی جهات دکارتی ۲Å برای آنالیز CoMSIA مورد استفاده قرار گرفتند و همچنین پنج نوع میدان مختلف فضایی^۴، الکتروستاتیک^۵، آبگریزی^۶ (چربی دوستی)، پذیرنده‌گی و دهنده‌گی پیوند هیدروژنی محاسبه گردید. آنالیز حداقل مربعات جزئی (PLS)^۷

(۱) CoMFA region focusing

(۳) Hydrogen bond acceptor

(۵) Electrostatic

(۷) Partial least squares

(۲) Hydrogen bond doner

(۴) Steric

(۶) Hydrophobic

جدول ۲- مقادیر توصیفگرهای مختلف در مدل‌های CoMFA، CoMFA - تمرکز میدانی و CoMSIA

ردیف	pEC ₅₀ تجربی	CoMFA - تمرکز میدانی	CoMFA	CoMSIA				
				فضایی	الکترواستاتیک	آبگریزی	دهنده پیوند هیدروژنی	گیرنده پیوند هیدروژنی
۱	۷/۳۲	۶۶	۶۵۱	۸/۱۰	۱۲/۳۱	۵/۵۷	۱/۳۲	۰/۰۰
۲	۷/۷۹	۶۸	۶۴۹	۸/۴۱	۱۲/۳۱	۵/۸۳	۱/۳۶	۰/۰۰
۳	۷/۵۴	۶۷	۶۴۹	۸/۱۲	۱۲/۲۶	۶/۳۶	۱/۳۵	۰/۰۰
۴	۷/۳۶	۶۶	۶۴۸	۸/۱۲	۱۲/۲۶	۵/۶۵	۱/۳۵	۰/۰۰
۵	۷/۶۵	۶۶	۶۴۸	۸/۱۰	۱۲/۲۲	۵/۶۹	۱/۳۶	۰/۰۰
۶	۷/۵۸	۶۷	۶۵۲	۸/۴۲	۱۲/۱۹	۶/۰۳	۱/۳۶	۰/۰۰
۷	۷/۵۶	۶۴	۶۵۰	۸/۱۵	۱۲/۱۰	۶/۵۹	۱/۳۳	۰/۰۰
۸ ^T	۷/۴۶	۶۴	۶۰۵	۹/۱۵	۱۳/۶۳	۶/۶۲	۱/۴۹	۰/۰۰
۹	۷/۰۵	۷۰	۶۵۳	۸/۴۷	۱۲/۳۲	۵/۸۱	۱/۳۶	۰/۰۰
۱۰ ^T	۷/۶۷	۷۵	۱۵۰	۹/۸۴	۱/۴۹	۶/۸۷	۱/۵۴	۰/۰۰
۱۱	۷/۳۱	۷۱	۶۶۰	۸/۴۷	۱۲/۱۷	۶/۶۶	۱/۳۱	۰/۰۰
۱۲	۷/۳۱	۷۰	۶۵۶	۸/۴۵	۱۲/۱۵	۶/۰۰	۱/۳۳	۰/۰۰
۱۳	۶/۹۱	۷۲	۶۵۵	۸/۵۱	۱۱/۸۲	۶/۶۴	۱/۳۱	۰/۰۰
۱۴	۶/۲۷	۷۲	۶۵۵	۸/۵۱	۱۱/۸۲	۶/۶۴	۱/۳۱	۰/۰۰
۱۵	۶/۹۸	۷۵	۶۵۶	۸/۵۳	۱۱/۷۱	۷/۳۸	۱/۲۹	۰/۰۰
۱۶	۶/۸۱	۷۰	۶۵۴	۸/۵۱	۱۱/۶۳	۶/۷۸	۱/۳۴	۰/۰۰
۱۷ ^T	۷/۳۳	۷۳	۶۲۶	۹/۶۵	۱۳/۸۵	۶/۱۲	۱/۴۹	۰/۰۰
۱۸	۷/۳۱	۷۴	۶۶۳	۸/۸۶	۱۲/۲۷	۵/۸۰	۱/۳۳	۰/۰۰
۱۹ ^T	۷/۷۴	۷۵	۶۲۱	۹/۶۸	۱۳/۷۰	۷/۱۱	۱/۴۹	۰/۰۰
۲۰	۶/۸۴	۷۶	۶۵۴	۸/۶۰	۱۲/۲۲	۵/۵۶	۱/۳۰	۰/۰۰
۲۱ ^T	۶/۴۱	۶۶	۶۲۶	۸/۹۸	۱۴/۱۳	۶/۲۱	۱/۵۲	۲/۰۸
۲۲	۷/۰۲	۷۳	۶۵۷	۸/۲۷	۱۲/۴۸	۵/۸۴	۱/۳۵	۱/۹۷
۲۳	۷/۴۶	۷۱	۶۴۸	۸/۰۰	۱۲/۴۴	۶/۳۶	۱/۳۳	۱/۸۸
۲۴	۶/۷	۷۰	۶۵۳	۷/۹۷	۱۲/۴۲	۵/۶۵	۱/۳۴	۱/۸۵
۲۵	۵/۳۳	۶۶	۵۷۲	۷/۸۳	۱۱/۳۵	۵/۴۲	۱/۳۸	۲/۷۳
۲۶	۶/۱۲	۶۹	۵۷۴	۸/۱۵	۱۱/۳۵	۵/۷۳	۱/۳۷	۲/۷۴
۲۷	۶/۶۸	۶۹	۵۷۷	۷/۸۸	۱۱/۳۱	۶/۲۸	۱/۳۲	۲/۷۰
۲۸	۷/۶۹	۷۶	۸۳۳	۸/۸۴	۱۵/۲۰	۶/۳۶	۱/۳۱	۰/۰۰
۲۹	۷/۸	۷۹	۸۳۷	۹/۱۳	۱۵/۲۰	۶/۶۵	۱/۲۹	۰/۰۰
۳۰	۷/۶۵	۷۶	۸۳۴	۸/۸۶	۱۵/۱۲	۷/۱۲	۱/۳۱	۰/۰۰
۳۱	۷/۷۱	۷۵	۸۳۳	۸/۸۴	۱۵/۱۰	۶/۴۹	۱/۳۱	۰/۰۰
۳۲	۷/۵۴	۶۷	۶۹۶	۸/۲۴	۱۳/۷۵	۶/۳۳	۱/۳۷	۰/۰۰
۳۳	۷/۸۲	۷۳	۷۱۷	۸/۵۰	۱۳/۷۸	۵/۸۴	۱/۳۳	۰/۰۰
۳۴	۶/۴۸	۷۴	۷۲۰	۸/۵۸	۱۳/۷۲	۵/۵۳	۱/۳۷	۰/۰۰
۳۵	۵/۴۶	۶۹	۷۲۲	۸/۲۳	۱۳/۶۰	۶/۵۱	۲/۲۳	۰/۰۰
۳۶	۵/۲۸	۷۰	۷۶۹	۸/۲۵	۱۵/۱۰	۶/۲۳	۱/۳۶	۰/۰۰

ادامه جدول ۲

ردیف	pEC ₅₀ تجربی	CoMFA - تمرکز میدانی	CoMFA	CoMSIA				
				فضایی	الکترواستاتیک	آبگریزی	دهنده پیوند هیدروژنی	گیرنده پیوند هیدروژنی
۳۷ ^T	۵/۷۲	۶۹	۶۵۷	۹/۰۸	۱۵/۱۲	۷/۴۲	۱/۵۰	۰/۰۰
۳۸ ^T	۵/۸۲	۷۱	۶۷۷	۹/۱۰	۱۵/۰۷	۷/۱۸	۱/۵۰	۰/۰۰
۳۹	۵/۸۳	۷۲	۶۵۴	۷/۹۹	۱۲/۳۹	۵/۷۸	۱/۳۵	۱/۸۹
۴۰	۷/۲۳	۷۰	۶۵۸	۷/۹۸	۱۲/۲۹	۶/۱۲	۱/۳۳	۱/۹۲
۴۱	۶/۴۵	۶۹	۷۱۴	۸/۱۳	۱۴/۱۳	۶/۲۲	۱/۳۳	۱/۸۹
۴۲	۵/۹۱	۷۰	۶۵۶	۸/۱۳	۱۲/۴۱	۶/۱۴	۲/۱۹	۱/۹۵
۴۳	۷/۳۸	۷۳	۵۷۹	۸/۳۲	۱۱/۳۵	۶/۳۲	۱/۲۹	۱/۹۵
۴۴	۷/۲۶	۶۹	۵۷۴	۸/۰۰	۱۱/۱۹	۶/۷۶	۱/۳۴	۱/۸۶
۴۵ ^T	۵/۸۸	۶۹	۵۵۷	۹/۰۰	۱۲/۵۶	۷/۵۰	۱/۴۷	۲/۱۳
۴۶	۶/۸۵	۷۳	۵۸۰	۸/۰۱	۱۱/۱۹	۵/۹۳	۱/۳۴	۱/۹۷
۴۷	۵/۷۷	۶۸	۵۷۵	۸/۰۳	۱۱/۱۸	۵/۹۱	۱/۳۱	۱/۹۴
۴۸	۶/۶۴	۷۷	۵۸۲	۸/۳۴	۱۱/۱۱	۶/۳۸	۱/۳۱	۱/۸۴
۴۹	۵/۸۶	۷۱	۵۷۷	۸/۰۰	۱۰/۹۵	۶/۷۸	۱/۳۶	۱/۸۸
۵۰ ^T	۶/۷۳	۷۲	۵۶۲	۹/۰۵	۱۲/۳۹	۶/۹۳	۱/۴۴	۲/۱۰
۵۱	۰۶/۶	۷۶	۶۵۴	۸/۴۱	۱۳/۱۹	۶/۴۸	۱/۳۶	۱/۹۱
۵۲ ^T	۶/۵۸	۷۳	۶۴۱	۹/۱۶	۱۴/۷۰	۷/۸۶	۱/۵۳	۲/۱۱
۵۳	۶/۱۷	۷۱	۶۴۸	۸/۱۴	۱۳/۰۳	۶/۲۶	۱/۳۲	۱/۸۹
۵۴ ^T	۵/۳۶	۷۱	۵۶۳	۹/۴۹	۱۲/۵۰	۷/۲۹	۲/۰۸	۲/۱۶
۵۵	۶/۰۷	۷۴	۵۷۶	۸/۱۴	۱۱/۰۹	۶/۹۴	۱/۸۴	۱/۸۸
۵۶ ^T	۶/۲۰	۶۶	۵۶۰	۹/۱۵	۱۲/۴۲	۷/۱۳	۲/۰۹	۲/۱۱
۵۷ ^T	۷/۹۴	۷۲	۶۳۰	۹/۴۸	۱۳/۸۸	۶/۷۴	۱/۵۲	۰/۰۰
۵۸ ^T	۷/۵۹	۷۰	۶۳۰	۹/۴۹	۱۳/۸۴	۶/۶۴	۱/۵۴	۰/۰۰
۵۹	۸/۲۷	۷۲	۶۵۶	۸/۱۵	۱۲/۲۶	۶/۴۹	۱/۳۶	۰/۰۰
۶۰	۷/۷۱	۷۲	۶۵۷	۸/۱۳	۱۲/۲۴	۵/۷۸	۱/۳۵	۰/۰۰
۶۱	۷/۶۵	۷۲	۶۵۵	۸/۱۴	۱۲/۲۲	۵/۷۴	۱/۳۶	۰/۰۰
۶۲	۵/۴۳	۶۶	۸۲۷	۸/۲۲	۱۶/۴۱	۶/۲۸	۱/۳۴	۰/۰۰
۶۳	۵/۷۵	۶۵	۹۰۹	۸/۲۹	۱۹/۶۵	۷/۰۵	۱/۳۵	۰/۰۰
۶۴	۶/۷۵	۶۸	۷۶۸	۸/۳۰	۱۵/۱۹	۷/۲۰	۱/۳۶	۰/۰۰
۶۵	۶/۳۱	۷۰	۷۶۶	۸/۲۹	۱۵/۱۶	۷/۱۷	۱/۳۵	۰/۰۰
۶۶	۵/۹۶	۷۲	۷۷۰	۸/۵۷	۱۵/۲۷	۶/۷۴	۱/۳۵	۰/۰۰
۶۷	۶/۰۵	۶۸	۷۶۹	۸/۲۸	۱۵/۱۵	۶/۵۵	۱/۳۵	۰/۰۰
۶۸	۶/۴۱	۷۰	۷۷۴	۸/۲۸	۱۵/۱۷	۷/۸۴	۱/۳۶	۰/۰۰
۶۹	۵/۹۴	۷۹	۱۵۶	۸/۶۲	۱/۳۰	۷/۵۷	۱/۲۹	۰/۰۰
۷۰	۵/۶۷	۷۳	۷۷۴	۸/۳۷	۱۴/۷۴	۶/۳۵	۱/۳۳	۱/۸۷
۷۱	۵/۸۱	۶۳	۱۲۶	۸/۲۵	۱/۰۹	۵/۶۸	۱/۳۰	۰/۰۰
۷۲	۶/۶۱	۶۴	۸۰۳	۸/۳۲	۱۶/۵۱	۶/۶۵	۱/۳۰	۰/۰۰

ادامه جدول ۲

ردیف	pEC ₅₀ تجربی	CoMFA - تمرکز میدانی	CoMFA	CoMSIA				
				فضایی	الکترواستاتیک	آبگریزی	دهنده پیوند هیدروژنی	گیرنده پیوند هیدروژنی
۷۳	۶/۴۵	۶۳	۸۰۴	۸/۳۱	۱۶/۴۷	۶/۵۵	۱/۳۲	۰/۰۰
۷۴	۵/۹	۶۷	۱۳۴	۸/۳۳	۱/۱۳	۶/۷۷	۱/۳۵	۰/۰۰
۷۵	۵/۸۴	۷۱	۸۳۴	۸/۵۱	۱۶/۰۸	۷/۶۹	۱/۳۰	۱/۹۱
۷۶	۵/۸۹	۷۱	۶۴۸	۸/۲۳	۱۲/۶۷	۸/۱۳	۱/۳۳	۱/۹۱
۷۷ ^T	۶/۰۲	۶۸	۶۴۵	۹/۲۱	۱۵/۵۲	۸/۰۹	۱/۵۱	۲/۱۰
۷۸	۵/۳۲	۶۵	۷۰۵	۸/۱۸	۱۳/۷۵	۷/۰۶	۱/۳۰	۱/۸۸
۷۹	۷/۱۳	۷۱	۱۴۰	۸/۴۷	۱/۱۴	۵/۹۰	۱/۲۸	۰/۰۰
۸۰	۶/۲۹	۷۴	۱۴۶	۸/۴۶	۱/۲۰	۵/۸۰	۱/۳۰	۰/۰۰
۸۱	۶/۵۱	۷۳	۱۴۶	۸/۸۰	۱/۱۷	۶/۰۸	۱/۳۴	۰/۰۰
۸۲	۷/۳۸	۶۷	۱۳۴	۸/۱۵	۱/۴۸	۵/۹۲	۱/۳۸	۰/۰۰
۸۳	۶/۲۳	۷۰	۱۴۰	۸/۱۵	۱/۵۰	۵/۹۰	۱/۳۴	۰/۰۰
۸۴ ^T	۷/۱۱	۶۷	۱۳۴	۹/۱۵	۱/۴۴	۶/۴۹	۱/۵۵	۰/۰۰
۸۵	۷/۱۱	۷۰	۱۴۰	۸/۴۷	۱/۴۰	۶/۰۲	۱/۳۷	۰/۰۰
۸۶	۷/۲۴	۷۰	۱۴۰	۸/۴۷	۱/۳۰	۶/۷۰	۱/۳۶	۰/۰۰
۸۷ ^T	۶/۸۸	۷۲	۱۴۴	۹/۸۱	۱/۳۸	۷/۰۸	۱/۵۱	۰/۰۰
۸۸	۶/۶۶	۷۰	۱۴۰	۸/۴۷	۱/۲۷	۶/۷۵	۱/۳۶	۰/۰۰
۸۹	۰/۷/۲	۷۱	۱۴۲	۸/۱۶	۱/۶۳	۶/۰۴	۱/۳۳	۰/۰۰
۹۰ ^T	۷/۲۵	۶۷	۱۳۴	۹/۱۸	۱/۷۵	۷/۵۵	۱/۵۳	۰/۰۰
۹۱	۷/۰۰	۷۴	۱۴۸	۸/۱۷	۱/۵۴	۶/۷۴	۱/۳۴	۰/۰۰

^T مجموعه آزمون

برای هر دو میدان‌های فضایی و الکتروستاتیک به دست آمدند. مقدار بهینه تعداد اجزاء از طریق انتخاب بیشترین مقدار q^2 که مربوط به کمترین مقدار SEP است، بدست آمد. بر اساس نتایج حاصل، مقدار q^2 برای مدل CoMFA برابر با $۰/۶۳۱$ در حضور ۶ جزء به دست آمد و همچنین نتایج آنالیز PLS برابر با $SEE = ۰/۲۶۴$ ، $F = ۸۵/۸۱$ و $R^2 = ۰/۸۸۶$ می‌باشد. ارتباط میان مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده توسط این مدل در نمودار شکل ۳ نشان داده شده است. همزمان با استفاده از روش تمرکز میدانی مقدار q^2 بهبود یافت و به مقدار $۰/۶۵۳$ در حضور ۶ متغیر رسید. نمودار روابط میان مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده توسط این مدل نیز در شکل ۴ ارائه شده است. نتایج آنالیز PLS برای مدل جدید به صورت $SEE = ۰/۲۶۸$ ، $F = ۸۲/۸۴$ و $R^2 = ۰/۸۸۳$ به دست آمد. همچنین مقادیر pEC₅₀ پیش‌بینی شده برای هر ترکیب بر اساس مدل‌های CoMFA و CoMFA - تمرکز میدانی در جدول ۱ آورده شده است.

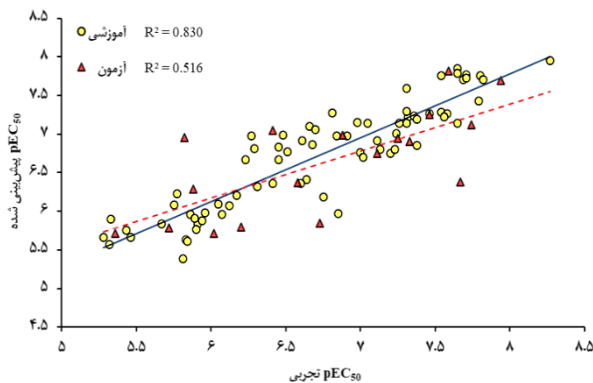
این روش مقدار q^2 را به عنوان یک شاخص آماری از قدرت پیشگویی مدل، ارائه می‌نماید. در این پردازش، ضرایب متغیرهای مستقل مدل PLS اولیه مجدداً و هر بار با بیرون گذاشتن یک ترکیب (یعنی مقادیر فعالیت و توصیف کننده‌های محاسبه شده برای آن) از مجموعه آموزش اولیه محاسبه گردیدند، و این مدل جدید برای پیشگویی فعالیت ترکیب بیرون گذاشته شده، مورد استفاده قرار گرفت. این پروسه در مورد همه ترکیبات مجموعه آموزش تکرار شد، تا اینکه همه ترکیبات یک بار بیرون گذاشته شده باشند. بر این اساس مقادیر q^2 و خطای استاندارد پیشگویی (SEP) محاسبه گردید.

بحث و نتیجه گیری

CoMFA و CoMFA - تمرکز میدانی

نتایج آماری مطالعات CoMFA و CoMFA - تمرکز میدانی در جدول ۳ آورده شده است، بهترین نتایج در مقدار فیلتر ستون ۱

(1) Standard error of prediction



شکل ۵- نمودار ارتباط بین مقادیر pEC_{50} پیش بینی شده و تجربی برای مدل CoMSIA

مدل CoMSIA

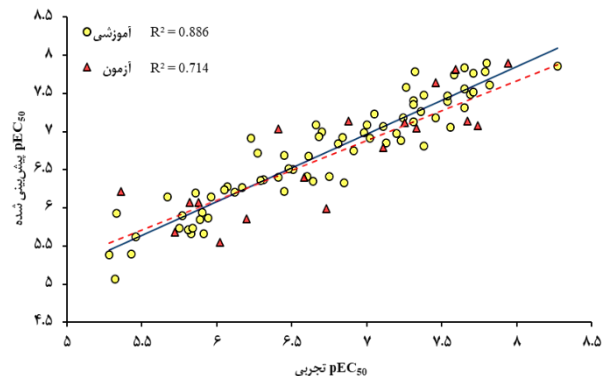
نتایج آنالیز CoMSIA نیز در جدول ۳ نشان داده شده است. مقدار q^2 برابر با ۰/۵۹۴ با ۵ کامپوننت در مقدار فیلتر ستون ۱ محاسبه گردید. تمام حالت‌های مختلف توصیفگرهای پنج‌گانه فضایی (S)، الکتروستاتیک (E)، آب‌گریزی (H)، گیرنده پیوند هیدروژنی (A) و دهنده پیوند هیدروژنی (D) برای مدل CoMSIA مورد بررسی قرار گرفته و در جدول ۴ ارائه شده است. با توجه به این نتایج ترکیب سه‌تایی (حالت ۲۲) از میدان‌های الکتروستاتیک، آب‌گریزی و دهنده پیوند هیدروژنی نتایج بهتری را بدست می‌دهد که این نشان دهنده‌ی اهمیت حضور هر سه میدان در مدل است. نتایج مربوط به مشارکت میدان‌های الکتروستاتیک، آب‌گریزی و دهنده پیوند هیدروژنی در مدل به ترتیب ۲۲/۵۰، ۳۷/۶۰ و ۳۹/۹۰ درصد می‌باشد. نمودار مربوط به مقادیر پیش‌بینی شده برحسب مقادیر تجربی برای مدل CoMSIA در شکل ۵ قابل مشاهده است. نتایج آماری حاصل از آنالیز PLS مدل ساخته شده نشان می‌دهد که مدل‌های CoMFA و CoMFA-تمرکز میدانی نسبت به روش CoMSIA مدل‌های مطلوب‌تری می‌باشند.

تفسیر نتایج CoMFA - تمرکز میدانی و CoMSIA

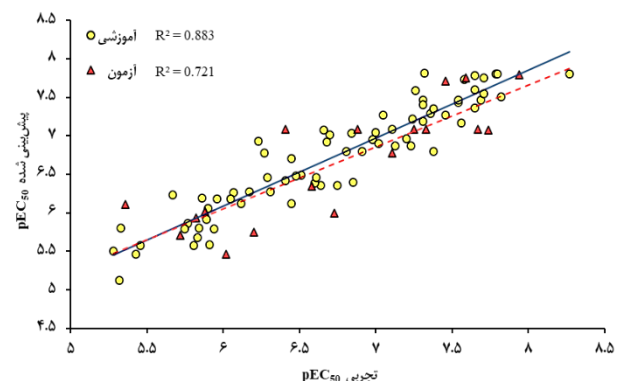
میدان‌های فضایی و الکتروستاتیکی حاصل از بهترین مدل‌های به دست آمده به صورت کانتور سه‌بعدی رنگی نشان داده می‌شوند. انرژی میدانی در هر نقطه از شبکه از طریق حاصل ضرب عددی انحراف استاندارد هر ستون در مقدار ضریب معادله PLS آن به صورت درصد‌های سهم معادله CoMFA رسم می‌شوند. این کانتورها نواحی را نشان می‌دهند که تفاوت در میدان‌های مولکولی با تفاوت در فعالیت‌های بیولوژیکی همراه می‌شود [۳۴]. اساس کار این مدل‌سازی بر پایه تغییر در فعالیت زیستی یک سری از ترکیبات با تفاوت در ساختار مولکولی آن‌ها از نظر کمی می‌باشد.

جدول ۳- پارامترهای آماری مدل‌های CoMFA، CoMFA-تمرکز میدانی و CoMSIA

پارامترهای آماری	CoMFA	-CoMFA تمرکز میدانی	CoMSIA
فیلتر ستون	۱	۱	۱
q^2	۰/۶۳۱	۰/۶۵۳	۰/۵۹۴
SEP	۰/۴۷۶	۰/۴۶۱	۰/۴۹۵
$r^2_{training}$	۰/۸۸۶	۰/۸۸۳	۰/۸۳۰
SEE	۰/۲۶۴	۰/۲۶۸	۰/۲۸۵
F	۸۵/۸۱۴	۸۲/۸۴۲	۷۱/۸۷۵
r^2_{test}	۰/۷۱۴	۰/۷۲۱	۰/۵۱۶
تعداد بهینه اجزاء	۶	۶	۵
توزیع میدان			
فضایی	۷۷/۶۰	۸۱/۱۰	-
الکتروستاتیک	۲۲/۴۰	۱۸/۹۰	۲۲/۵۰
آب‌گریزی	-	-	۳۷/۶۰
دهنده پیوند هیدروژنی	-	-	۳۹/۹۰



شکل ۳- نمودار ارتباط بین مقادیر pEC_{50} پیش‌بینی شده و تجربی برای مدل CoMFA



شکل ۴- نمودار ارتباط بین مقادیر pEC_{50} پیش‌بینی شده و تجربی برای مدل CoMFA-تمرکز میدانی

فعالیت زیستی می‌شود. به طور مشابه در کانتورهای الکترواستاتیکی ناحیه آبی نشان دهنده مناطقی است که در آن وجود بار مثبت باعث افزایش فعالیت زیستی و ناحیه قرمز مناطقی است که در آن افزایش بارهای منفی باعث افزایش فعالیت زیستی می‌شود. مثلاً بر اساس کانتورهای میدان فضایی مدل‌های CoMFA و CoMFA-تمرکز میدانی، قرارگیری گروه حجیم به جای گروه کوچک‌تر در مقایسه‌ی دو ترکیب شماره ۳۰ و ۲۷ باعث افزایش فعالیت از ۶/۶۸ به ۷/۶۵ شده است. همچنین می‌توان ترکیبات ۲۴ تا ۳۱، ۲۵ تا ۲۸ و ۲۶ تا ۲۹ را مقایسه کرد که نشان می‌دهد جایگزین کردن گروه حجیم در موقعیت R₂ این مولکول‌ها باعث افزایش مقدار فعالیت آن‌ها می‌شود. همچنین مقایسه‌ی بین ترکیبات ۷۹ تا ۸۴ بر پایه کانتورهای الکترواستاتیکی هر دو مدل نشان می‌دهد که در حلقه مرکزی مولکول با منفی‌تر شدن موقعیت‌های R¹ و R² که با جایگزینی F به جای H انجام شده فعالیت بیشتر شده و منفی‌تر شدن موقعیت‌های R₃ و R₂ با جایگذاری فلئور فعالیت کمتر می‌شود. مقایسه بین مولکول‌های ذکر شده نشان می‌دهد که مدل‌ها اعتبار بالایی در پیش‌بینی فعالیت‌های زیستی (pEC₅₀) دارند.

میدان الکترواستاتیک برای مدل CoMSIA که در شکل (۷-الف) ارائه شده است، همانند کانتور الکترواستاتیک در مناطق آبی حضور بار مثبت و در مناطق قرمز حضور بار منفی مطلوب می‌باشد. شکل (۷-ب) کانتور دهنده پیوند هیدروژنی را نشان می‌دهد که کانتورهای ارغوانی مناطقی که از لحاظ دهندگی پیوند هیدروژنی مطلوب و کانتورهای قرمز موقعیت‌هایی را که از لحاظ دهندگی پیوند هیدروژنی نامطلوب هستند را نشان می‌دهد. وجود گروه‌های دهنده پیوند هیدروژنی در این ناحیه باعث افزایش فعالیت زیستی ترکیب می‌شود. کانتورهای آبیگریزی برای مدل CoMSIA در شکل (۷-ج) نشان داده شده است. در این میدان کانتورهای زرد (مطلوب از لحاظ آبیگریزی) و سفید (نامطلوب از لحاظ آبیگریزی) به ترتیب با توزیع ۸۰٪ و ۲۰٪ نشان داده شده است. وجود استخلاف‌های آبیگریزی در نواحی زرد و گروه‌های آبدوست در موقعیت‌های سفید فعالیت زیستی ترکیبات را افزایش می‌دهد.

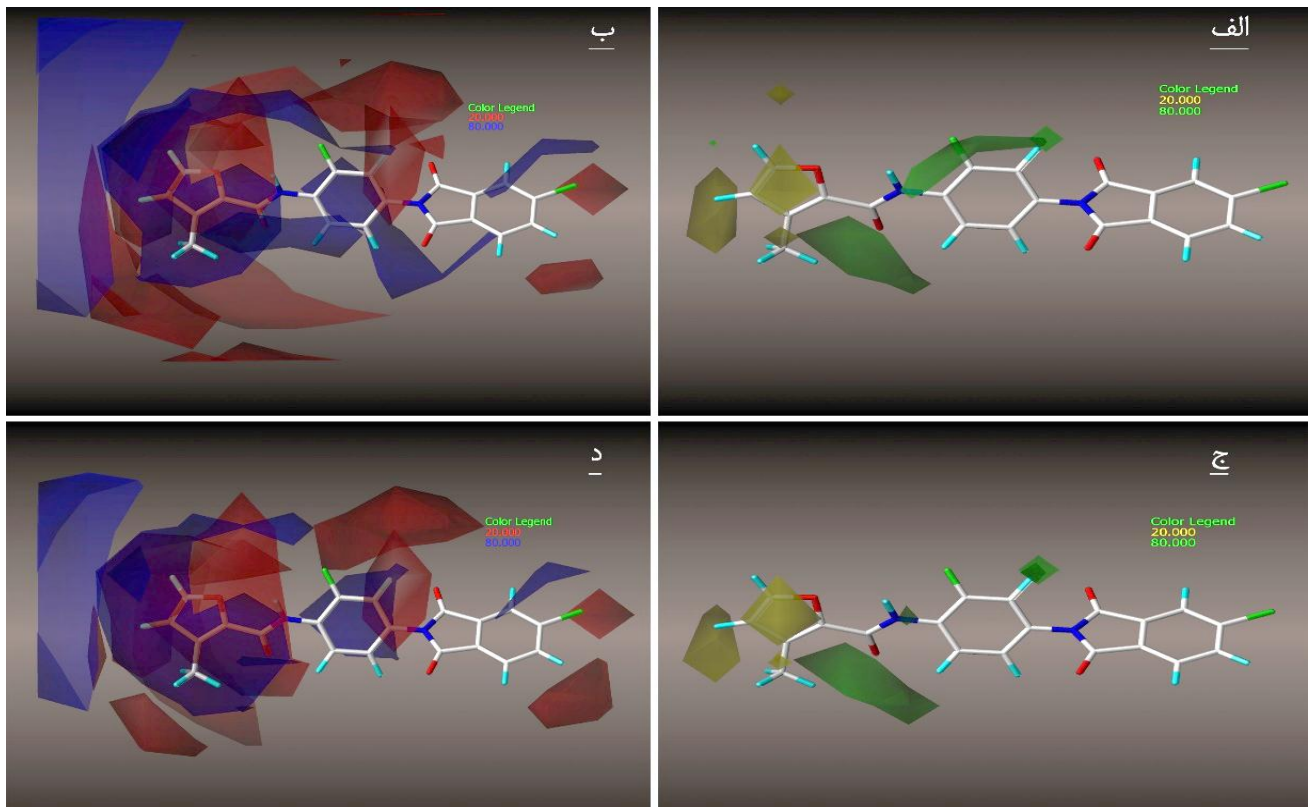
طراحی ترکیبات جدید با فعالیت زیستی بالا

مطالعات مربوط به ارتباط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی اطلاعات مفیدی در خصوص پیش‌نیازهای ساختاری لازم برای افزایش فعالیت ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریک‌های مثبت mGlu₁ به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی را ارائه می‌نماید. بر مبنای نتایج مطالعه و با توجه به اطلاعات بدست آمده از نقشه‌های کانتور میدان‌های فضایی و الکترواستاتیک برای مدل‌های مختلف که در شکل ۶ ارائه شده‌اند، گروه‌های عاملی مختلفی در موقعیت‌های مناسب قرار داده شد.

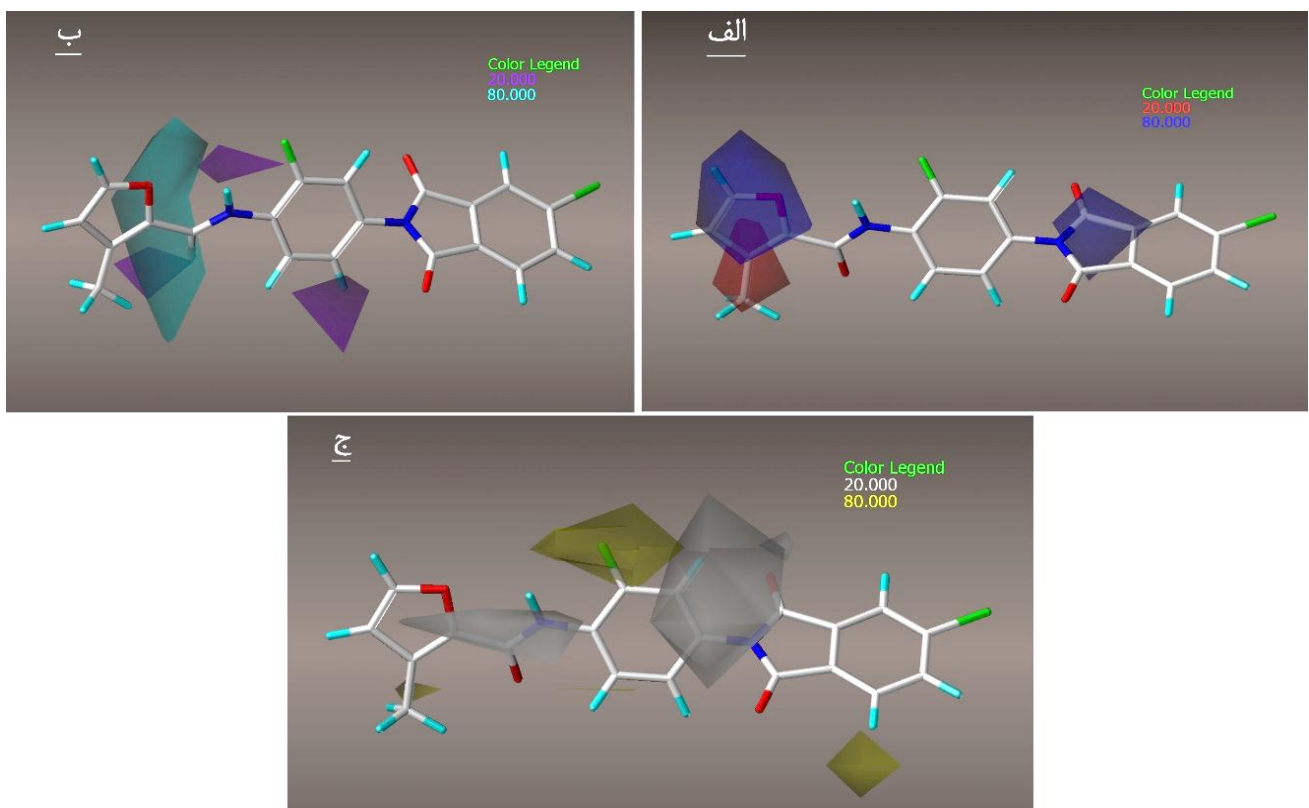
جدول ۴- بررسی حالت‌های مختلف توصیف‌کننده‌های پنج‌گانه مدل CoMSIA

تعداد بهینه اجزاء	q ²	توصیف‌گرها	حالت‌ها
۶	۰/۳۳۷	S	۱
۴	۰/۴۷۳	E	۲
۶	۰/۵۴۶	H	۳
۵	۰/۲۲۹	D	۴
۴	۰/۱۰۱	A	۵
۶	۰/۴۷۱	AH	۶
۶	۰/۳۷۱	SD	۷
۳	۰/۱۴۹	AD	۸
۴	۰/۲۵۱	SA	۹
۶	۰/۴۶۷	SE	۱۰
۵	۰/۵۴۲	HE	۱۱
۶	۰/۴۸۴	DE	۱۲
۴	۰/۳۴۳	AE	۱۳
۶	۰/۵۶۶	SH	۱۴
۶	۰/۵۷۳	DH	۱۵
۳	۰/۳۳۵	SEA	۱۶
۶	۰/۴۴۸	SHA	۱۷
۳	۰/۲۱۰	SDA	۱۸
۳	۰/۲۸۴	EDA	۱۹
۵	۰/۴۶۳	SED	۲۰
۶	۰/۵۶۷	SHD	۲۱
۵	۰/۵۹۴	EHD	۲۲
۵	۰/۵۴۵	SHE	۲۳
۶	۰/۴۴۶	DAH	۲۴
۶	۰/۴۵۲	EAH	۲۵
۳	۰/۲۹۲	SEDA	۲۶
۶	۰/۴۶۶	EHDA	۲۷
۶	۰/۴۵۲	SEHA	۲۸
۶	۰/۵۷۴	SEHD	۲۹
۶	۰/۴۵۷	SHDA	۳۰
۶	۰/۴۶۵	ESHDA	۳۱

در نتیجه، همه فعالیت‌ها و عملکردهای زیستی ترکیبات به توصیف‌گرهای مولکولی خاصی مربوط می‌شوند و از تکنیک‌های مدل‌سازی مختلفی می‌توان برای پیش‌بینی نقش‌های نسبی آن توصیف‌گرهایی که در فعالیت زیستی نقش دارند استفاده کرد [۳۵]. کانتورهای میدان فضایی و الکترواستاتیکی CoMFA و CoMFA-تمرکز میدانی در شکل ۶ نشان داده شده‌اند. در کانتور فضایی ناحیه سبز نشان دهنده منطقه‌ای است که قرارگیری گروه‌های حجیم در این محل‌ها مطلوب است یعنی هر چه استخلاف در این ناحیه بزرگتر باشد فعالیت زیستی بیشتر می‌شود در حالی که در منطقه زرد عکس این مطلب صادق است و کوچکتر شدن استخلاف باعث افزایش



شکل ۶ - کانتورهای میدان‌های فضایی (راست) و الکترواستاتیکی (چپ): مدل CoMFA (الف و ب) و CoMFA - تمرکز میدانی (ج و د)



شکل ۷ - کانتورهای الف) میدان الکترواستاتیکی، ب) دهنده پیوند هیدروژنی و ج) آبگریزی برای مدل CoMSIA

جدول ۵ - ترکیبات جدید طراحی شده به همراه فعالیت پیش‌بینی شده براساس مدل CoMFA - تمرکز میدانی

ردیف	موقعیت گروه‌های عاملی					pEC ₅₀ پیش‌بینی شده
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
۱	H	H	H	H	NO ₂	۸/۵۸
۲	F	H	H	F	H	۸/۴۹
۳	F	H	F	F	H	۸/۴۱
۴	H	H	H	H	H	۸/۳۷
۵	H	F	F	F	H	۸/۳۱
۶	H	H	F	F	H	۸/۲۸

مولکول‌ها می‌تواند مسیر جدیدی را برای تهیه ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریکی‌های مثبت mGlu₁ به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی با قدرت زیستی بالاتر فراهم کند. در این مطالعه، بر پایه مدل بهینه ایجاد شده، تعدادی ترکیب جدید به طور موفقیت آمیزی طراحی شد که مقدار فعالیت پیش‌بینی شده آن‌ها بالاتر از فعالیت مولکول الگو (ترکیب ۵۹) می‌باشد. همچنین این مطالعه برای اولین بار ایجاد یک مدل ارتباط کمی ساختار-فعالیت سه‌بعدی با قابلیت پیش‌بینی بالا برای مجموعه‌ای از ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریکی‌های مثبت mGlu₁ که به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی استفاده می‌شوند را گزارش می‌کند.

استفاده از گروه‌های عاملی مطلوب در موقعیت مناسب با توجه به کانتورها می‌تواند فعالیت زیستی ترکیبات طراحی شده را افزایش دهد. قرارگیری گروه‌های الکترونگاتیو در استخلاف‌های متفاوت بر اساس کانتورهای مدل CoMFA - تمرکز میدانی باعث بهبود فعالیت زیستی گردید. پس از بررسی ترکیبات حاوی گروه‌های عاملی متنوع، شش ترکیب جدید که فعالیت زیستی بالایی داشتند، طراحی و مقادیر pEC₅₀ آن‌ها توسط بهترین مدل CoMFA - تمرکز میدانی پیش‌بینی شد. ساختار مربوط به ترکیبات جدید طراحی شده و مقدار فعالیت پیش‌بینی شده آن‌ها در جدول ۵ آورده شده است.

فهرست نمادها

CoMFA	تحلیل مقایسه‌ای میدان مولکولی
CoMSIA	تحلیل مقایسه‌ای شاخص‌های ساختار مولکولی
pEC ₅₀	لگاریتم غلظت موثر ۵۰ درصد
PLS	آنالیز حداقل مربعات جزئی
SEP	خطای استاندارد پیشگویی
SEE	خطای استاندارد برآورد
mGlu ₁	گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات گروه ۱
S	توصیفگر فضایی
E	توصیفگر الکترواستاتیکی
H	توصیفگر آنگریزی
A	توصیفگر دهنده پیوند هیدروژنی
D	توصیفگر گیرنده پیوند هیدروژنی

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، بررسی‌های روابط کمی ساختار - فعالیت سه‌بعدی بر روی یک سری ترکیبات تنظیم‌کننده آلوستریکی‌های مثبت mGlu₁ به عنوان ترکیبات ضد اسکیزوفرنی انجام شد. با استفاده از روش PLS، رابطه بین فعالیت زیستی مولکول‌ها و توصیفگرهای CoMFA و CoMSIA بررسی شد و قدرت تخمین و دقت مدل‌های ایجاد شده تایید شد. برای دستیابی به نتایج بهتر، مدل CoMFA - تمرکز میدانی ایجاد شد. از بین تجزیه و تحلیل‌های مختلف انجام شده برای دستیابی به بهترین مدل، تحلیل CoMFA - تمرکز میدانی (q² = ۰/۶۵۳) نتایج آماری مناسب‌تری نسبت به مدل CoMFA و CoMSIA داشت. بنابراین مدل CoMFA - تمرکز میدانی به عنوان مدل بهینه انتخاب گردید. تجزیه و تحلیل مدل‌های ساخته شده و همچنین بررسی نقشه‌های کانتور توصیفگرهای CoMFA و CoMSIA و اثرات آن‌ها بر فعالیت زیستی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۸

مراجع

- [1] Wout M., Aleman A., Kessels R.P., Laroi F., Kahn R.S., [Emotional Processing in a Non-Clinical Psychosis-Prone Sample](#). *Schizophrenia research*, **68(2-3)**: 271-281 (2004).
- [2] Altschuler E., [Shakespeare Knew the Layered Clothing Sign of Schizophrenia](#). *BMJ*, **319(7208)**: 520 (1999).
- [3] Meehl P.E., [Schizotaxia, Schizotypy, Schizophrenia, in Schizophrenia](#). *Routledge*, **13(2)**: 21-46 (2017).
- [4] Mathews J.R., Barch D.M., [Episodic Memory for Emotional and Non-Emotional Words in Individuals with Anhedonia](#). *Psychiatry research*, **143(2-3)**: 121-133 (2006).
- [5] Inwanna S., Duangchan C., Matthews A.K., [Effectiveness of Interventions to Promote Medication Adherence in Schizophrenic Populations in Thailand: A Systematic Review](#). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19(5)**: 2887 (2022).
- [6] Alpert M., Rosenberg S.D., Pouget E.R., Shaw R.J., [Prosody and Lexical Accuracy in Flat Affect Schizophrenia](#). *Psychiatry research*, **97(2-3)**: 107-118 (2000).
- [7] Guardascione A., [Selfhood and Alterity: Schizophrenic Experience Between Blankenburg and Tatossian](#). *Frontiers in Psychology*, **14(9)**: 861(2023).
- [8] Katritzky A.R., Karelson M., Lobanov V.S., [QSPR as a Means of Predicting and Understanding Chemical and Physical Properties in Terms of Structure](#). *Pure and Applied Chemistry*, **69(2)**: 245-248 (1997).
- [9] McClelland H.E., Jurs P.C., [Quantitative Structure-Property Relationships for the Prediction of Vapor Pressures of Organic Compounds from Molecular Structures](#). *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **40(4)**: 967-975 (2000).
- [10] Thaimattam R., Daga P., Rajjak S.A., Banerjee R., Iqbal J., [3D-QSAR CoMFA, CoMSIA Studies on Substituted Ureas as Raf-1 Kinase Inhibitors and Its Confirmation with Structure-Based Studies](#). *Bioorganic & medicinal chemistry*, **12(24)**: 6415-6425 (2004).
- [11] Akamatsu M., [Current State and Perspectives of 3D-QSAR](#). *Current topics in medicinal chemistry*, **2(12)**: 1381-1394 (2002).

[۱۲] پوربشیر، اسلام؛ مهاجری اول، ژیلا؛ نکوئی، مهدی؛ حمیدوند، سمیه؛ مطالعه ارتباط کمی ساختار - فعالیت برای پیش بینی فعالیت مهارکنندگی PIM مشتق‌های تری آزولوپیریدین با استفاده از الگوریتم ژنتیک - برازش خطی چندگانه، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲) ۳۷: ۱۳۷ تا ۱۴۸ (۱۳۹۷).

[۱۳] آل کثیر، الهام؛ عباسی تبار، فاطمه؛ توسعه مدل‌های رابطه‌های کمی ساختار - ویژگی برای پیش‌بینی حد اشتعال‌پذیری بالای ترکیب‌های آلی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۱) ۴۱: ۱۳۹ تا ۱۵۱ (۱۴۰۱).

- [14] Bultinck P., De Winter H., Langenaeker W., Tollenare J.P., "Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery", CRC Press (2003).
- [15] Kim J.-H., Jeong J.-H., Structure-Activity Relationship Studies Based on 3D-QSAR CoMFA/CoMSIA for Thieno-Pyrimidine Derivatives as Triple Negative Breast Cancer Inhibitors. *Molecules*, **27(22)**: 7974 (2022).
- [16] Meng, L., Ou-Yang Y., Lv F., Song J., Yao J.. Research on the Anti-Tumor Activity of a Novel Aminopeptidase Inhibitor Based on 3D QSAR Model. *Letters in Drug Design & Discovery*, **19(9)**: 811-822 (2022).
- [17] Pourbasheer E. Amanlou M., 3D-QSAR Analysis of Anti-Cancer Agents by CoMFA and CoMSIA. *Medicinal Chemistry Research*, **23(1)**: 800-809 (2014).
- [18] Pourbasheer E. Aalizadeh R., 3D-QSAR and Molecular Docking Study of LRRK2 Kinase Inhibitors by CoMFA and CoMSIA Methods. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **27(5)**: 385-407 (2016).
- [۱۹] رحمان ستایش، شهربانو؛ طریک، عبدالحلیم؛ زبیدی، رحمان؛ پیش بینی دمای ذوب مابعهای یونی بر پایه آنیون بیس(تری فلورومتیل سولفونیل) ایمید با رویکرد QSPR، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۱) ۳۹: ۱۴۹ تا ۱۵۸ (۱۳۹۹).
- [20] Zhang C., Li Q., Meng L., Ren Y., Design of Novel Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptors dual Antagonists Toward Schizophrenia: An Integrated Study with QSAR, Molecular Docking, Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **38(3)**: 860-885 (2020).
- [21] El Fadili M., Er-Rajy M., Kara M., Assouguem A., Belhassan A., Alotaibi A., Mrabti N.N., Fidan H., Ullah R., Ercisli S., QSAR, ADMET In Silico Pharmacokinetics, Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies of Novel Bicyclo (Aryl Methyl) Benzamides as Potent GlyT1 Inhibitors for the Treatment of Schizophrenia. *Pharmaceuticals*, **15(6)**: 670-694 (2022).
- [22] Marunna S.M., Pulikkal B.P., Jabamalairaj A., Bandaru S., Yadav M., Nayarisseri A., Doss V.A., Development of MLR and SVM Aided QSAR Models to Identify Common SAR of GABA Uptake Herbal Inhibitors used in the Treatment of Schizophrenia. *Current neuropharmacology*, **15(8)**: 1085-1092 (2017).
- [23] Primi M.C., Maltarollo V.G., Magalhaes J.G., Malta de Sá M., Rangel-Yagui C.O., Trossini G.H.G., Convergent QSAR Studies on a Series of NK3 Receptor Antagonists for Schizophrenia Treatment. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31(2)**: 283-294 (2016).
- [24] Mondal C., Halder A.K., Adhikari N., Jha T., Structural Findings of Cinnolines as Anti-Schizophrenic PDE10A Inhibitors Through Comparative Chemometric Modeling. *Molecular diversity*, **18(1)**: 655-671 (2014).
- [25] Garcia-Barrantes P.M., Cho H.P., Blobaum A.L., Niswender C.M., Conn P.J., Lindsley C.W., Lead Optimization of the VU0486321 Series of mGlu1 PAMs. Part 1: SAR of Modifications to the Central Aryl Core. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **25(22)**: 5107-5110 (2015).

- [26] Garcia-Barrantes P.M., Cho H.P., Metts A.M., Blobaum A.L., Niswender C.M., Conn P.J., Lindsley C.W., [Lead Optimization of the VU0486321 Series of mGlu1 PAMs. Part 2: SAR of Alternative 3-Methyl Heterocycles and Progress Towards an in Vivo Tool](#). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **26(3)**: 751-756 (2016).
- [27] Garcia-Barrantes P.M., Cho H.P., Blobaum A.L., Niswender C.M., Conn P.J., Lindsley C.W., [Lead Optimization of the VU0486321 Series of mGlu1 PAMs. Part 3. Engineering Plasma Stability by Discovery and Optimization of Isoindolinone Analogs](#). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **26(8)**: 1869-1872 (2016).
- [28] Davis D.C., Bungard J.D., Chang S., Rodriguez A.L., Blobaum A.L., Boutaud O., Melancon B.J., Niswender C.M., Conn P.J., Lindsley C.W., [Lead Optimization of the VU0486321 Series of mGlu1 PAMs. Part 4: SAR Reveals Positive Cooperativity Across Multiple mGlu Receptor Subtypes Leading to Subtype Unselective PAMs](#). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **32(1)**: 127724 (2021).
- [29] Sebaugh J., [Guidelines for Accurate EC50/IC50 Estimation](#). *Pharmaceutical statistics*, **10(2)**: 128-134 (2011).
- [30] Louis R., ["SYBYL-X Tripos International"](#), St, USA (2010).
- [31] Brown T., [ChemDraw](#). *The Science Teacher*, **81(2)**: 67 (2014).
- [32] Clark M. Cramer III R.D., [The Probability of Chance Correlation using Partial Least Squares \(PLS\)](#). *Quantitative Structure-Activity Relationships*, **12(2)**: 137-145 (1993).
- [33] Cramer III R.D., Bunce J.D., Patterson D.E., Frank I.E., [Crossvalidation, Bootstrapping, and Partial Least Squares Compared with Multiple Regression in Conventional QSAR Studies](#). *Quantitative Structure-Activity Relationships*, **7(1)**: 18-25 (1988).
- [34] Pourbasheer E., Aalizadeh R., Ebadi A., Ganjali M.R., [3D-QSAR Analysis of MCD Inhibitors by CoMFA and CoMSIA](#). *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **18(8)**: 751-766 (2015).
- [35] Abdel-Ilah L., Veljović E., Gurbeta L., Badnjević A., [Applications of QSAR Study in Drug Design](#). *International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT)*, **6(06)**: 128-149 (2017).