

چارچوب‌های فلز-آلی و بررسی کاربرد آنها در داروهای ضدسرطانی به روش یادگیری ماشین

مینوش لعلی نیا، ناهید حسن زاده نعمتی

گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

جواد کریمی ثابت*

پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران

سید خطیب الاسلام صدرنژاد

دانشکده مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

چکیده: در این تحقیق، چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) به عنوان حامل‌های دارویی به دلیل ساختارهای متخلخل و ظرفیت بارگذاری بالای خود مورد بررسی قرار گرفتند. هدف این مطالعه، استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی دقیق درصد رهایش دارو از MOF ها در شرایط مختلف بود. برای این منظور، داده‌های حاصل از آزمایش‌های آزمایشگاهی و مقالات علمی، شامل ویژگی‌هایی مانند اندازه منافذ، مساحت سطح، چگالی، حجم منافذ، pH، بارگذاری دارو، زمان، آب‌گریزی، نوع دارو، نوع MOF به عنوان مدل‌های یادگیری ماشین استفاده شدند و درصد رهایش دارو به عنوان خروجی در نظر گرفته شد. همچنین، برای استخراج داده‌های آزمایشگاهی از روش‌های مختلف آنالیز شامل میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، پراش پرتو ایکس (XRD) و جذب سطحی نیتروژن (BET) استفاده شد. سپس، چهار الگوریتم مختلف شامل رگرسیون بردار پشتیبان (SVR)، Gradient Boosting، جنگل تصادفی (Random Forest) و درخت تصمیم (Decision Tree) برای پیش‌بینی درصد رهایش دارو به کار گرفته شدند. نتایج نشان داد که الگوریتم Gradient Boosting با $R^2 = 0/85$ بهترین عملکرد را در پیش‌بینی‌ها داشت، در حالی که جنگل تصادفی $R^2 = 0/81$ و درخت تصمیم $R^2 = 0/72$ نیز نتایج قابل قبولی ارائه دادند. مدل SVR نیز توانست $R^2 = 0/64$ را به دست آورد. در نهایت، تحلیل اهمیت ویژگی‌ها نشان داد که که اندازه منافذ مهم‌ترین عامل در تعیین کارایی رهایش دارو است. مساحت سطحی MOFs نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. این نتایج نشان‌دهنده توانایی بالای الگوریتم‌های یادگیری ماشین در پیش‌بینی رفتار رهایش دارو و بهینه‌سازی طراحی MOF ها برای کاربردهای دارورسانی است.

واژه‌های کلیدی: چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs)، یادگیری ماشین، پیش‌بینی رهایش دارو، اهمیت ویژگی

KEYWORDS: Metal Organic Frameworks (MOFs), Machine Learning, Predict Drug Release, Feature Importance

مقدمه

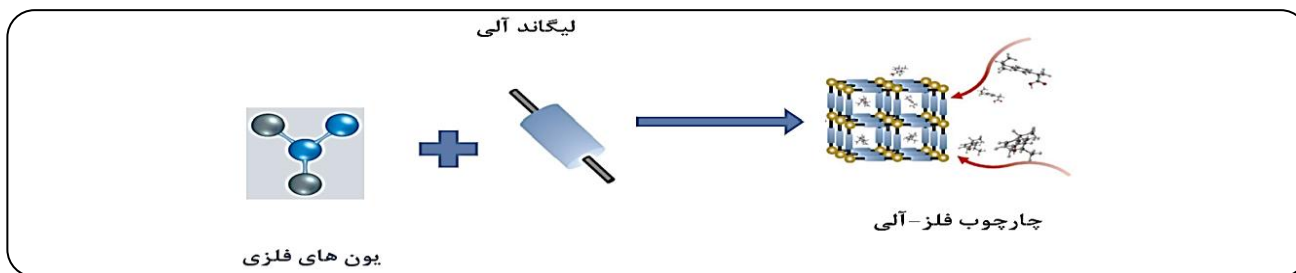
تحقیقات انجام شده بر روی چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است که این موضوع را می‌توان از افزایش چشمگیر مقالات مرتبط مشاهده کرد [۱]. چارچوب‌های فلز-آلی یک کلاس نوظهور از مواد هیبریدی عملکردی هستند که از اتصال دهنده‌های آلی مختلف و یون‌ها یا خوشه‌های فلزی به صورت خودسامان‌دهی تشکیل می‌شوند [۲-۳]. این چارچوب‌ها معمولاً دارای ویژگی‌های فیزیک و شیمیایی مطلوبی مانند ساختارهای متخلخل، پایداری، سمیت کم و قابلیت‌های اصلاح ساختاری هستند. به همین دلیل، کاربردهای مختلفی از چارچوب‌های فلز-آلی در زمینه‌های ذخیره‌سازی مواد [۴-۵]، جداسازی گازها [۶-۷]، حسگرها [۸]، کاتالیزگر [۹-۱۰]، تصفیه [۱۱]، تصویربرداری زیستی [۱۲] و تحویل دارو [۱۳-۱۵] به وجود آمده است. از زمانی که چارچوب MIL-101 برای اولین بار در سال ۲۰۰۶ توسط فری و همکاران بررسی شد، چارچوب‌های فلز-آلی به عنوان سامانه‌های تحویل دارو پتانسیل‌های شگرفی از خود نشان داده‌اند [۱۶]. ویژگی‌ها و خصوصیات خارق‌العاده MOFs که پیش‌تر ذکر شد، نقش مهمی در حوزه تحویل دارو به آن‌ها می‌دهد. مزایای آن‌ها آشکار است: اولاً، ساختارهای چندمنظوره آن‌ها به MOF ها امکان بر خورداری از عملکردهای متنوع و ره‌ایش کنترل‌شده دارو در پاسخ به تحریکات مختلف را می‌دهد [۱۷-۱۸].

ثانیاً، پیوندهای ضعیف موجود در ساختار MOF ها منجر به قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری آن‌ها می‌شود [۱۹]. ثالثاً، سطوح ویژه بزرگ و تخلخل بالا، ظرفیت بارگذاری بالایی را فراهم می‌کنند [۲۰]. در نهایت، و شاید مهم‌ترین نکته، این است که MOF ها می‌توانند به عنوان نانوحامل‌های دارویی برای درمان بیماری‌های مختلف، از جمله سرطان، مورد استفاده قرار گیرند [۲۱-۲۲]. شکل ۱ شمای چارچوب‌های فلز-آلی را نشان می‌دهد که شامل گره‌های فلزی به عنوان هسته‌های مرکزی و اتصال دهنده‌های آلی است که این گره‌ها را به هم متصل می‌کنند. ساختار نهایی چارچوب فلز-آلی نمایانگر یک شبکه تکراری و متخلخل است که از ویژگی‌های کلیدی MOF ها محسوب می‌شود. همچنین شکل ۲ ساختارهای مولکولی سه نوع چارچوب فلز-آلی را نشان می‌دهد. UIO-66 این چارچوب از اتم‌های زیرکونیوم و لیگاند‌های آلی تشکیل شده و دارای ساختاری متخلخل و پایدار است که برای جذب گازها مناسب است. ZIF-9 این ساختار که از اتم‌های کبالت و نیتروژن ساخته شده، دارای ساختارهای تترا‌درال با پایداری شیمیایی بالا بوده و در جداسازی گازها و کاربردهای کاتالیستی به کار می‌رود. MIL-100 این چارچوب

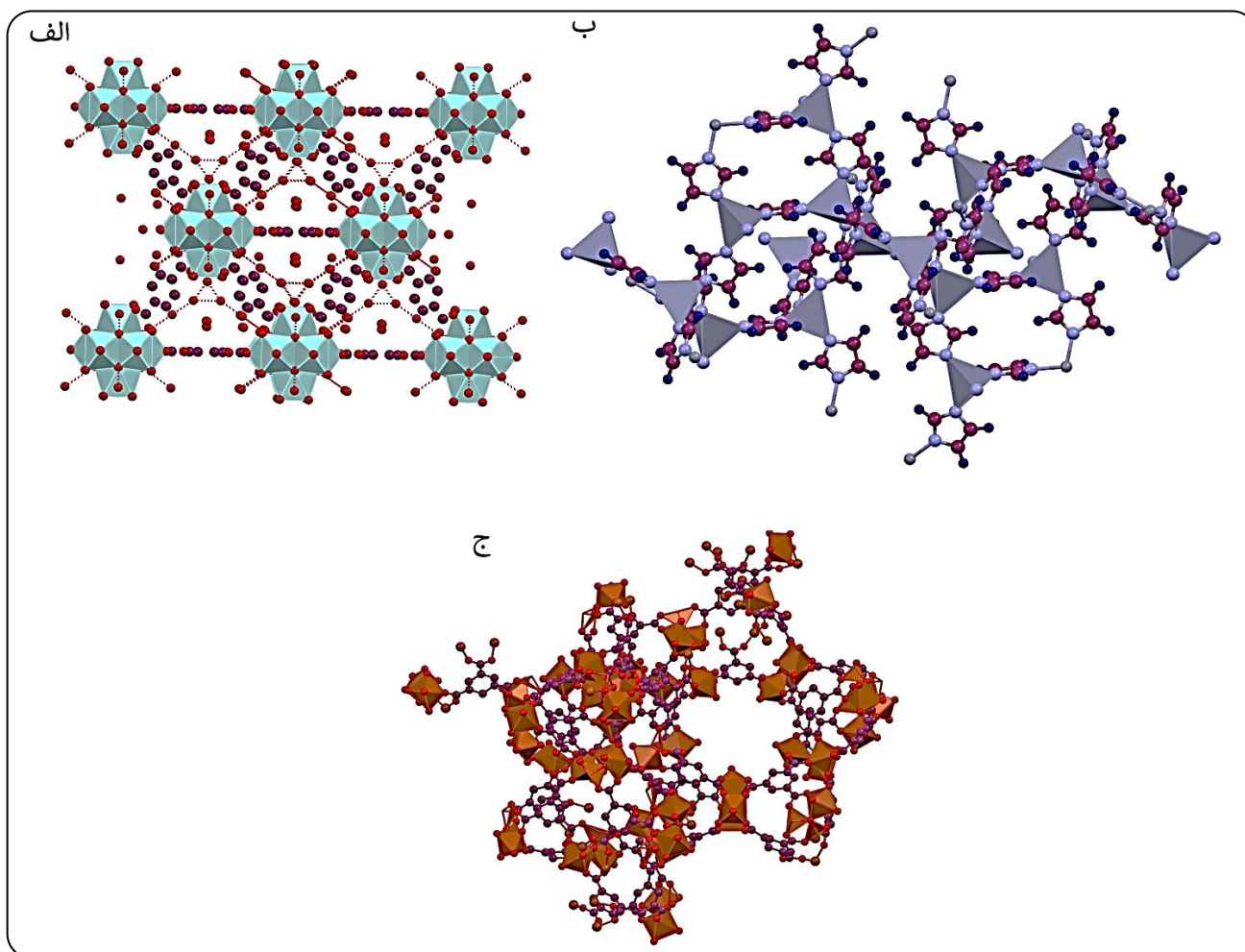
فلزی-آلی مبتنی بر اتم‌های آهن است و ساختاری متخلخل با مساحت سطح بالا دارد که برای جذب دارو و جداسازی مولکولی مناسب است. علاوه بر مزایای ذکر شده، MOFs قابلیت بارگذاری و ره‌ایش داروها به شیوه‌ای کنترل‌شده و هدفمند را دارند. یکی از ویژگی‌های کلیدی MOF ها، امکان اصلاح سطح آن‌ها برای بهبود ویژگی‌های دارورسانی است. با استفاده از روش‌های شیمیایی مختلف، می‌توان گروه‌های عاملی جدید به سطح MOF ها اضافه کرد تا تعامل آن‌ها با داروها بهینه‌سازی شود و به این ترتیب، پایداری و کارایی بارگذاری دارو افزایش یابد [۲۳]. این قابلیت اصلاح سطح همچنین به MOF ها امکان می‌دهد تا داروها را به صورت هدفمند به بافت‌های خاصی برسانند و از عوارض جانبی غیرضروری در سایر قسمت‌های بدن جلوگیری کنند. استفاده از MOF ها در درمان سرطان یکی از برجسته‌ترین کاربردهای آن‌ها در حوزه پزشکی است. به دلیل ویژگی‌های قابل تنظیم ساختاری و شیمیایی، MOF ها می‌توانند به گونه‌ای طراحی شوند که به محرک‌های خارجی مانند تغییرات pH یا دما در محیط‌های سرطانی پاسخ دهند و داروها را به صورت کنترل‌شده آزاد کنند. این ویژگی می‌تواند اثرات درمانی داروهای ضدسرطان را بهبود بخشد و باعث کاهش مقدار مصرفی و عوارض جانبی شود [۲۴].

بنابراین، روش‌های مؤثرتری برای پیش‌بینی ره‌ایش دارو در MOF ها توسعه یافته‌اند. به‌ویژه، یادگیری ماشین (ML) به عنوان ابزاری قدرتمند برای حل این مسائل پیچیده مطرح شده است. در مقایسه با روش‌های سنتی، یادگیری ماشین می‌تواند زمان محاسبات را به‌طور چشمگیری کاهش دهد. تاکنون، از یادگیری ماشین برای پیش‌بینی ظرفیت جذب متان، پایداری در آب، سمیت، و توانایی ذخیره‌سازی هیدروژن در MOF ها استفاده شده است [۲۵-۲۷]. به‌عنوان نمونه، یکی از مطالعات نشان می‌دهد که چگونه ML می‌تواند تحقیق و توسعه MOF ها را با ارائه بینش‌های جامع در زمینه ادغام این روش‌ها برای طراحی و پیش‌بینی ویژگی‌های MOF ها دگرگون کند. این مقاله به بررسی توصیف‌گرهای مختلف مانند ویژگی‌های هندسی، شیمیایی و انرژی‌محور می‌پردازد که در مدل‌های ML برای نمایش دقیق MOF ها به کار می‌روند و همچنین به روش‌های نمایش ساختاری که برای موفقیت ML ضروری هستند، اشاره می‌کند. تحقیق به نقش یادگیری ماشین در پیش‌بینی ظرفیت‌های ذخیره‌سازی گاز (مانند متان و هیدروژن)، عملکرد جداسازی گاز مانند جداسازی Xe/Kr و CO₂/CH₄ و کارایی جذب CO₂ پرداخته و نشان می‌دهد که چگونه ترکیب توصیف‌گرهای هندسی و شیمیایی، دقت و کارایی پیش‌بینی را در مدل‌های ML بهبود می‌بخشد.

(۱) Metal Organic Frameworks



شکل ۱- شمای چارچوب فلز-آلی



شکل ۲- ساختارهای مولکولی چارچوب های فلز-آلی (الف) UIO-66 ، (ب) ZIF-9 ، (ج) MIL100

مطالعات کمی تاکنون از روش‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی ره‌ایش دارو در MOF ها استفاده کرده اند. در این مطالعه، هدف ما پیش‌بینی ره‌ایش دارو در MOF ها با استفاده از یادگیری ماشین است و داروهای ضدسرطانی به عنوان مدل دارویی انتخاب شده است. ما بر این باوریم که ML همچنین می‌تواند برای پیش‌بینی ره‌ایش داروهای ضدسرطان در نانوحامل‌ها، با داشتن یک مجموعه داده کافی، مورد استفاده قرار گیرد.

علاوه بر این، به مدل‌سازی جذب عمومی اشاره دارد و نشان می‌دهد که مدل‌های یادگیری تجمعی و شبکه‌های عصبی مصنوعی ANN ها چگونه می‌توانند رفتار جذب گازهای مختلف را تحت شرایط متفاوت پیش‌بینی کنند. این بررسی تأثیر شگرف ML را در شناسایی و بهینه‌سازی MOF ها برای کاربردهای متنوع برجسته کرده و پیشنهاد می‌دهد که تحقیقات آینده بر بهبود قابلیت تفسیر مدل‌های ML و ادغام آن‌ها با داده‌های تجربی برای افزایش دقت پیش‌بینی متمرکز شوند [۲۸].

داروهای ضدسرطانی (دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل) از MOF ها پرداخته است. همچنین، داده‌های ما نه تنها از مقالات، بلکه از آزمایش‌های تجربی سنتزی نیز جمع‌آوری شده‌اند که این ترکیب داده‌های تجربی و علمی دقت پیش‌بینی را افزایش داده است. علاوه بر این، در تحقیق‌های انجام شده بیشتر بر روی شبیه‌سازی و تحلیل‌های تئوریک کاربردهای یادگیری ماشین در سامانه‌های دارورسانی تمرکز داشت، اما پژوهش ما به داده‌های تجربی گسترده‌تر و کاربردهای دقیق‌تر در دارورسانی ضدسرطان پرداخته است. این تمایزات نشان‌دهنده تفاوت‌های کلیدی کار ما با مطالعات پیشین است و بهبودهایی را در زمینه ره‌ایش کنترل‌شده دارو در MOF ها فراهم می‌آورد.

در این پژوهش، نوآوری و اصلی‌ترین دستاوردها شامل به‌کارگیری الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین برای پیش‌بینی درصد ره‌ایش دارو از چارچوب‌های فلز-آلی بود. ابتدا، ۱۰۰ داده که شامل ویژگی‌های مختلفی از قبیل اندازه حفره، مساحت سطحی، چگالی، حجم حفره، pH میزان بارگذاری دارو و زمان بودن، از آزمایش‌های سنتزی و مقالات علمی جمع‌آوری شد. سپس، چهار الگوریتم مختلف شامل رگرسیون بردار پشتیبان^۱، SVR، Gradient Boosting، جنگل تصادفی^۲ RF و درخت تصمیم^۳ DT برای پیش‌بینی درصد ره‌ایش دارو به کار گرفته شدند. استفاده از یادگیری ماشین به‌عنوان ابزاری نوآورانه به ما امکان می‌دهد تا الگوهای پنهان در داده‌ها را کشف کنیم و فرآیند تحویل دارو را بهینه کنیم. یکی دیگر از دستاوردهای مهم این مطالعه، کاهش زمان و هزینه‌های آزمایشگاهی از طریق به‌کارگیری پیش‌بینی‌های مدل‌های یادگیری ماشین است. همچنین این مدل‌ها برای سایر داروها و MOF ها نیز قابل توسعه و استفاده هستند که این خود یک نوآوری مهم در حوزه کاربرد MOF ها برای دارورسانی محسوب می‌شود. ما از این الگوریتم‌ها استفاده کردیم زیرا رگرسیون بردار پشتیبان توانایی خوبی در مدل‌سازی روابط غیرخطی دارد، Gradient Boosting به دلیل دقت بالا و ترکیب چندین مدل ضعیف برای بهبود پیش‌بینی استفاده شد، جنگل تصادفی به دلیل مقاومت در برابر بیش‌برازش و مدیریت داده‌های پرت انتخاب شد و درخت تصمیم به دلیل سادگی و تفسیرپذیری بالا به کار گرفته شد [۳۱-۳۴].

مواد و روش‌ها

روش انجام کار

سنتز MOF ها (MIL-100(Fe)، ZIF-9 و UIO-66) در شرایط حلال گرمایی^۴ انجام شد. برای سنتز MIL-100(Fe)، از نمک

برای مثال، مقاله‌ای از Liu و همکاران [۲۹] به مطالعه‌ای درباره پیش‌بینی ظرفیت بارگذاری ایوپوروفن در چارچوب‌های فلز-آلی با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین می‌پردازد. در این پژوهش، مجموعه داده‌ای از بیش از ۱۰۰ مقاله گردآوری شده است که شامل ویژگی‌هایی مانند اتصال دهنده‌های آلی، یون‌های فلزی، مساحت سطحی و حجم حفره‌های MOFs می‌باشد. الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین، از جمله رگرسیون بردار پشتیبان، جنگل تصادفی، تقویت تطبیقی و تقویت دسته‌ای (CatBoost) به کار گرفته شدند که در این میان، الگوریتم CatBoost بالاترین دقت و اعتبار را نشان داد. این مطالعه بر پتانسیل این روش برای بهینه‌سازی پیش‌بینی ظرفیت بارگذاری داروها در MOF ها تأکید دارد و ابزاری مقرون‌به‌صرفه برای تحقیقات علوم مواد ارائه می‌کند. یافته‌ها نشان‌دهنده یک مسیر امیدوارکننده برای افزایش کارایی سامانه‌های دارورسانی و دیگر کاربردهای بیومواد است. هم‌افزایی بین MOF ها و فناوری‌های یادگیری ماشین همچنین به رویکردهای نوآورانه برای درمان‌های هدفمند منجر شده است.

مطالعه دیگر از نیکی پویانفر و همکاران [۳۰] به بررسی پتانسیل کاربرد یادگیری ماشین در پیش‌بینی ویژگی‌ها و بهینه‌سازی عملکردهای چارچوب‌های فلز-آلی برای سامانه‌های دارورسانی می‌پردازد. این پژوهش بر ویژگی‌های منحصر به فرد MOF ها مانند تخلخل بالا، مساحت سطحی بزرگ، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب و زیست‌سازگاری تأکید دارد که آن‌ها را برای کاربردهای مختلف، از جمله استفاده‌های زیست‌پزشکی، مناسب می‌سازد. این مرور پیچیدگی و هزینه بالای بررسی‌های تجربی MOF ها را به دلیل ویژگی‌های متنوع آن‌ها برجسته می‌کند و نقش امیدبخش یادگیری ماشین را به‌عنوان جایگزینی برای پیش‌بینی دقیق ویژگی‌ها مطرح می‌کند. روش‌های مختلف یادگیری ماشین و کاربردهای آن‌ها در پیش‌بینی ویژگی‌های MOF برای طراحی سامانه‌های دارورسانی مورد بحث قرار گرفته‌اند و بر اهمیت ادغام یادگیری ماشین در بهبود طراحی و توسعه حامل‌های دارویی مبتنی بر MOF تأکید شده است. این رویکرد با هدف کاهش هزینه‌ها و زمان در تحقیقات دارورسانی، آینده‌ای را پیشنهاد می‌کند که در آن روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین بهینه‌سازی سامانه‌های دارورسانی مبتنی بر MOF را تسهیل می‌کنند.

تحقیق ما از چند جنبه متمایز با دیگر تحقیقات مشابه تفاوت دارد. در مطالعات ذکر شده، تمرکز بر پیش‌بینی ظرفیت بارگذاری ایوپوروفن در MOF ها بود و داده‌های آن از بیش از ۱۰۰ مقاله علمی گردآوری شد، در حالی که کار ما به‌طور ویژه به پیش‌بینی ره‌ایش

(۱) Support Vector Regression

(۳) Decision Tree

(۲) Random Forest

(۴) Solvothermal

در ساختار متخلخل محبوس گردد [۳۹]. سپس، برای بررسی میزان رهایش دارو، نمونه‌ها در محلول بافر فسفات سالین^۳ (PBS) با pH های ۷٫۴ (برای شبیه‌سازی شرایط فیزیولوژیک بدن) و ۵٫۵ (برای شبیه‌سازی محیط اسیدی سلول‌های سرطانی) قرار گرفتند. در هر آزمایش، حجم محلول‌های بافر و مقدار دقیق نمونه‌ها به دقت کنترل و ثبت شد. در فواصل زمانی از پیش تعیین شده (به‌عنوان مثال، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت)، مقدار مشخصی از محلول برای اندازه‌گیری از ظروف آزمایش برداشته شد و به‌جای آن، حجم معادل PBS تازه به نمونه اضافه شد تا شرایط محیطی ثابت بماند. برای اندازه‌گیری مقدار داروی آزاد شده در نمونه‌های جمع‌آوری شده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis استفاده شد. در این روش، جذب نمونه‌ها در طول موج مشخصی که متناسب با طول موج جذب ماکسیمم داروهای دوکسوروبیسین و پاکلی‌تاکسل بود، اندازه‌گیری شد تا غلظت دارو در محلول تعیین شود. مقدار داروی آزاد شده در pH ۷٫۴ و pH ۵٫۵ و در زمان‌های مختلف به دقت اندازه‌گیری شد. این آزمایش‌ها به منظور ارزیابی رفتار رهایش کنترل شده دارو در شرایط فیزیولوژیکی شبیه‌سازی شده انجام گرفت.

جمع آوری داده‌ها

در این پژوهش، داده‌ها از دو منبع اصلی گردآوری شدند، ۵ نمونه از MOFs به صورت تجربی در آزمایشگاه سنتز شدند. داده‌های به دست آمده از آنالیزها شامل اندازه حفره، مساحت سطحی، حجم حفره و چگالی، زمان و درصد رهایش دارو بود که در مراحل بعدی برای تحلیل و مدل‌سازی به کار گرفته شد. برای تکمیل داده‌های مورد نیاز پژوهش، مقالات علمی مرتبط از منابع معتبر جستجو شدند. این منابع شامل پایگاه‌های معتبری مانند Web of Science، PubMed، Google Scholar، Scopus و سایر منابع علمی بود. حدوداً نیمی از داده‌ها از آزمایش‌های آزمایشگاهی و نیمی دیگر از مقالات علمی معتبر به دست آمده است [۴۰-۴۷]. در این جستجو، مقالات مرتبط با درصد رهایش دارو از MOFs غربالگری و استخراج شدند. همان‌طور که در جدول ۱ آورده شده، اطلاعاتی همچون حجم حفره، مساحت سطحی، چگالی و سایر داده‌ها استخراج شد تا در تحلیل‌های بعدی استفاده شود. این حوزه تحقیقاتی با چالش‌های ذاتی در جمع‌آوری داده‌ها همراه است، که در فرآیند غنی‌سازی مجموعه داده‌های ما به وضوح نمایان شد. یکی از موانع اصلی که با آن روبرو شدیم، کمبود داده‌های موجود بود. این محدودیت به طور قابل توجهی توسعه و بهبود مدل‌های یادگیری ماشین برای

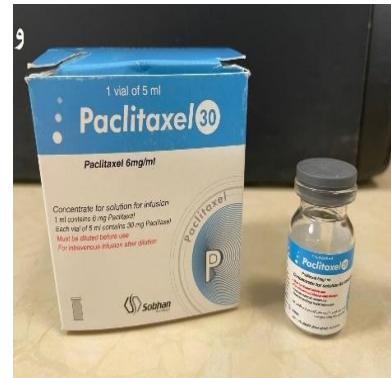
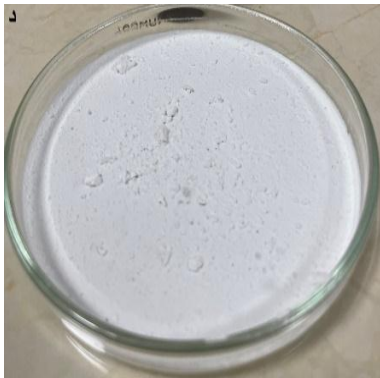
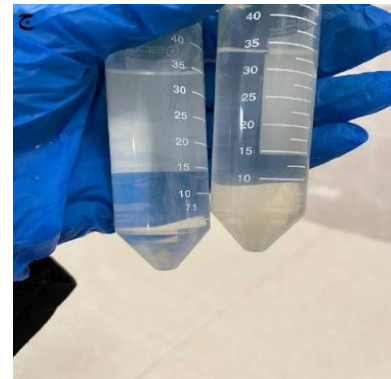
FeCl₃·6H₂O و لیگاند H₃BTC در دی‌متیل‌فرمامید (DMF) استفاده شد. این مخلوط در اتوکلاو در دمای ۱۵۰ درجه سلسیوس به مدت ۵ روز قرار گرفت و پس از شستشو با متانول و سانتریفیوژ خشک شد. در سنتز ZIF-9، از روی نیترات شش‌آبه و بنزیمیدازول در DMF استفاده شد (شکل ۳-الف). پس از هم‌زدن به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق، مخلوط سرد و سه بار با اتانول شسته و سانتریفیوژ شد و سپس در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس خشک شد. برای سنتز UIO-66، ۲-آمینوترفتالات و کلرید زیرکونیوم در اتانول حل شدند و به مدت ۲۰ ساعت هم‌زده شدند (شکل ۳-ب). نمونه‌ها پس از شستشو با اتانول و سانتریفیوژ (شکل ۳-ج) در دمای ۵۰ درجه سلسیوس خشک شدند (شکل ۳-د). فرآیند حلال‌گرایی به دلیل فراهم آوردن محیط مناسب برای تشکیل ساختارهای بلوری با تخلخل بالا و پایداری شیمیایی مطلوب، یکی از روش‌های رایج و کارآمد برای سنتز MOFs محسوب می‌شود [۳۵]. سپس، نمونه‌ها به منظور فعال‌سازی در آن در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۲ ساعت قرار داده شدند تا حلال‌های باقیمانده به طور کامل حذف و منافذ MOFها برای بارگذاری دارو آماده شوند. استفاده از این روش، امکان دستیابی به ساختارهای متخلخل و منظم را فراهم نمود که برای کاربردهای مختلف، از جمله دارورسانی، مناسب هستند. برای تحلیل ساختار و ویژگی‌های این چارچوب‌ها، از روش‌های مختلفی استفاده شد. برای بررسی ریخت‌شناسی و ساختار سطحی نمونه‌ها، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) انجام شد. همچنین، به منظور بررسی ویژگی‌های سطحی و تخلخل نمونه‌ها، آنالیز سطح ویژه (BET) انجام گرفت. علاوه بر آن، برای بررسی ساختار بلوری MOFs، آنالیز پراش پرتو ایکس (XRD) نیز به کار گرفته شد. این آنالیز به منظور تأیید تشکیل ساختارهای بلوری و بررسی خلوص و کیفیت نمونه‌ها استفاده شد. الگوهای پراش به دست آمده از XRD نشان‌دهنده ویژگی‌های بلوری MOFs بودند که با داده‌های مرجع مقایسه شدند تا صحت سنتز نمونه‌ها ارزیابی شود [۳۶]. پس از سنتز MOFs، به تعدادی از این چارچوب‌ها داروی ضدسرطانی دوکسوروبیسین^۱ (Dox) [۳۷] شکل ۳-ه و به تعدادی دیگر داروی پاکلی‌تاکسل^۲ (PTX) [۳۸] شکل ۳-و بارگذاری شد. فرآیند بارگذاری دارو در MOFها شامل حل کردن دارو در حلال مناسب و افزودن MOF به این محلول است. سپس با هم‌زدن و غوطه‌وری، دارو به تدریج در منافذ متخلخل MOF نفوذ می‌کند. پس از آن، MOFهای بارگذاری شده چندین بار شسته شده تا داروی سطحی حذف شود و در نهایت خشک می‌شوند تا دارو

(۱) Doxorubicin
(۳) Phosphate buffered saline

(۲) Paclitaxel

جدول ۱- پراکندگی داده‌ها

خروجی	ورودی	بازه
% رهایش دارو	اندازه منافذ (A)	۳,۴-۵۰
	مساحت سطح (m^2/g)	۱۳-۵۹۰۰
	چگالی (g/cm^3)	۰/۰۶۷-۲/۱۶۸
	حجم منفذ (cm^3/g)	۰/۰۱۲-۱/۶۸
	pH	۳-۷/۴
	بارگذاری دارو (mg/g)	۱۰-۹۰۰
	زمان (h)	۰/۵-۳۶۰
	آب گریزی/آب دوستی	۰-۲



شکل ۳- نمونه‌هایی از انجام سنتزها در آزمایشگاه: الف) سنتز ZIF-9، ب) سنتز UIO-66-NH₂، ج) نمونه‌های آزمایشگاهی پس از سانتریفیوژ (د) پودر سنتز شده MOF پس از فرآیند خشک شدن، (ه) ویال داروی دوکسوروبیسین، (و) ویال داروی پاکلی تاکسل

فرآیند ابتدا، داده‌های مربوط به ویژگی‌های مختلف مانند حجم حفره، مساحت سطحی، چگالی، pH، میزان بارگذاری دارو و زمان، بررسی و در صورت وجود داده‌های گمشده^۲، با استفاده از روش‌های درون‌یابی چندجمله‌ای^۳ تکمیل شدند. این داده‌ها به همراه داده‌های اصلی مربوط به درصد رهایش دارو ترکیب شدند تا یک مجموعه داده کامل و جامع برای مدل‌سازی ایجاد شود. سپس، به منظور جلوگیری از تأثیر مقادیر بیش‌ازحد بزرگ یا کوچک بر عملکرد مدل، داده‌ها نرمال‌سازی شدند.

پیش‌بینی رهایش دارو از MOFها را دشوار می‌کرد. با وجود این چالش‌ها، تحقیقات ما موفق به ایجاد یک مجموعه داده قابل توجه با ۱۰۰ داده شد.

پیش پردازش داده‌ها^۱

در این پژوهش، داده‌های جمع‌آوری شده برای پیش‌بینی درصد رهایش دارو از MOFs نیاز به پیش‌پردازش دقیق داشتند تا دقت مدل‌های یادگیری ماشین به حداکثر برسد و خطاهای پیش‌بینی کاهش یابد.

(۱) Pre-Processing

(۳) Polynomial interpolation methods

(۲) Missing data

مدل را ارزیابی می‌کند. مقدار R^2 بین ۰ و ۱ است، هرچه مقدار R^2 به ۱ نزدیک‌تر باشد، مدل بهتر عمل کرده و توضیح بهتری از داده‌ها ارائه می‌دهد.

$$R^2 = 1 - (SS_{res} / SS_{tot}) \quad (1)$$

- SS_{res} : (Residual Sum of Squares) مجموع مربعات خطاهای باقی‌مانده
- SS_{tot} : (Total Sum of Squares) مجموع مربعات کل

۲. ریشه میانگین مربعات خطا^۲ (RMSE)

این معیار میزان خطای پیش‌بینی مدل را با استفاده از فاصله بین مقادیر پیش‌بینی شده و واقعی اندازه‌گیری می‌کند (معادله ۲). هرچه مقدار RMSE کمتر باشد، مدل دقت بیشتری دارد. RMSE نسبت به خطاهای بزرگ حساس‌تر است و به آن‌ها وزن بیشتری می‌دهد.

$$RMSE = (((1/n) * \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2)^{1/2} \quad (2)$$

- n : تعداد داده‌ها
- Y_i : مقدار واقعی
- \hat{Y}_i : مقدار پیش‌بینی شده

۳. میانگین مربعات خطا^۳ (MSE)

MSE میانگین مربعات تفاوت‌های بین مقادیر واقعی و مقادیر پیش‌بینی شده را اندازه‌گیری می‌کند (معادله ۳). این معیار مشابه RMSE است اما بدون گرفتن ریشه مربع، و خطاها را بیشتر برای خطاهای بزرگ نشان می‌دهد.

$$MSE = (1/n) * \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (3)$$

۴. میانگین قدر مطلق خطا^۴ (MAE)

MAE میانگین قدر مطلق اختلافات بین مقادیر واقعی و پیش‌بینی شده را محاسبه می‌کند. این معیار به اختلافات بزرگ حساسیت کمتری نسبت به RMSE دارد و تأثیر هر خطا را به‌طور یکنواخت محاسبه می‌کند، (معادله ۴).

$$MAE = (1/n) * \sum |Y_i - \hat{Y}_i| \quad (4)$$

نتیجه‌ها و بحث

همان‌طور که ذکر شد، تعدادی از MOF ها شامل MIL-100، UIO-66-NH₂ و ZIF-9 که ابتدا سنتز شده و سپس داروهای

به عنوان مثال، ویژگی‌هایی مانند مساحت سطحی که دامنه گسترده‌ای از ۵۱،۷۸ تا ۵۵۱۰ مترمربع بر گرم داشتند، نرمال‌سازی شدند تا تأثیر اختلافات مقیاس بر دقت مدل کاهش یابد [۴۸]. در ادامه، برخی از ویژگی‌های کیفی مانند نوع MOFs و نوع دارو کدگذاری شدند. این کدگذاری‌ها به صورت باینری انجام شد تا مدل‌های یادگیری ماشین به سرعت و بهینه این اطلاعات را پردازش کنند و از ایجاد مقادیر اعشاری زیاد که ممکن بود زمان محاسبات را افزایش دهد، جلوگیری شود. در نهایت، داده‌ها به دو بخش آموزشی و آزمایشی تقسیم شدند؛ به طوری که ۸۰ درصد از داده‌ها برای آموزش مدل و ۲۰ درصد برای آزمون مدل اختصاص یافتند. داده‌های آزمایشی صرفاً برای ارزیابی نهایی مدل استفاده شدند و در فرآیند آموزش دخالتی نداشتند [۴۹]. این تقسیم‌بندی تضمین می‌کند که مدل‌های یادگیری ماشین به درستی آموزش داده شده و قادر به پیش‌بینی درصد رهایش دارو از MOFs با دقت بالایی باشند. این مراحل پیش‌پردازش داده‌ها برای آماده‌سازی داده‌ها جهت استفاده در مدل‌های یادگیری ماشین بسیار حیاتی بود و کمک کرد تا مدل‌ها با داده‌های تمیز و ساختاریافته کار کنند و پیش‌بینی‌های دقیقی در زمینه درصد رهایش دارو ارائه دهند.

انتخاب و آموزش مدل‌های یادگیری ماشین

پس از پیش‌پردازش داده‌ها، مدل‌های یادگیری ماشین SVR، Gradient Boosting، Random Forest و Decision Tree (DT) برای پیش‌بینی درصد رهایش دارو از MOFs انتخاب و آموزش داده شدند. این مدل‌ها به دلیل عملکرد بالا در پردازش داده‌های پیچیده و توانایی مقابله با داده‌های غیرخطی و نویزی انتخاب شدند. همان‌طور که گفته شد داده‌ها به دو بخش ۸۰٪ آموزشی و ۲۰٪ تست تقسیم شدند، به طوری که داده‌های آموزشی برای یادگیری مدل‌ها و داده‌های آزمایشی برای ارزیابی عملکرد آن‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. معیارهایی مانند R^2 ، RMSE، MSE و MAE برای ارزیابی دقت مدل‌ها به کار گرفته شدند و مدل با بهترین عملکرد برای پیش‌بینی‌های نهایی انتخاب شد [۵۰-۵۱].

ارزیابی مدل‌ها

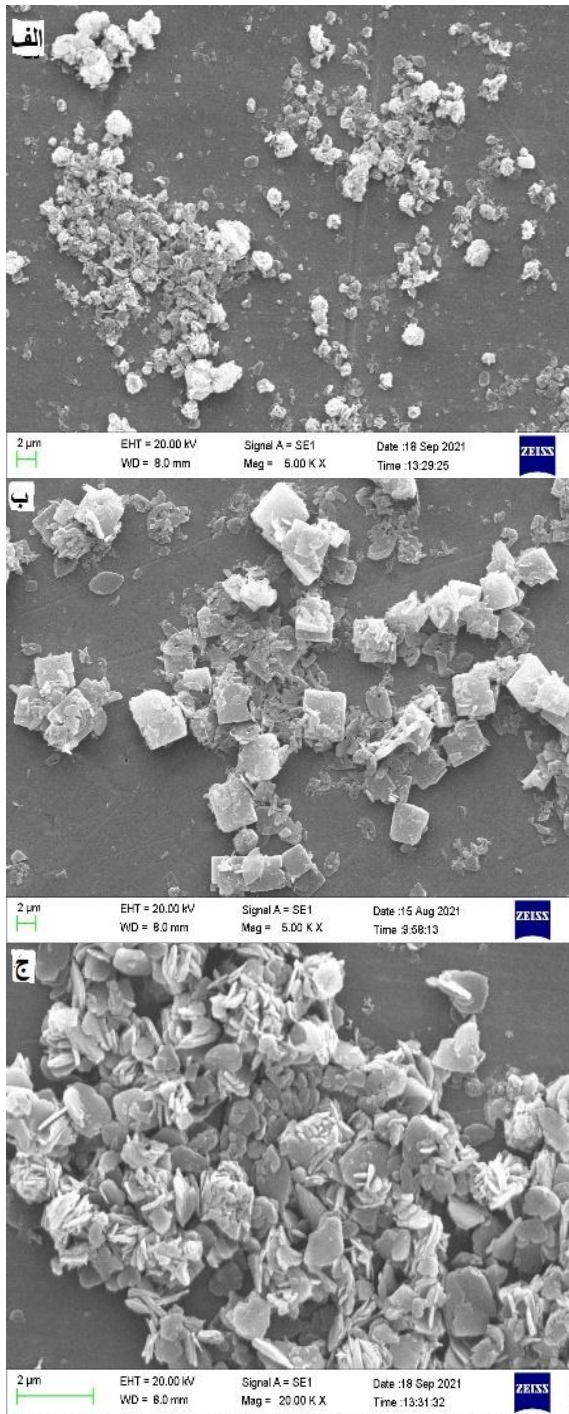
هر کدام از این معیارها به منظور سنجش دقت و عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین به کار می‌روند و با استفاده از فرمول‌های ریاضی محاسبه می‌شوند.

۱. ضریب تعیین (R^2)

معادله ۱ نشان‌دهنده میزان توانایی مدل در توضیح واریانس داده‌های واقعی است. به عبارت دیگر، R^2 میزان دقت پیش‌بینی

(۱) Mean Absolute Error
(۳) Mean Squared Error

(۲) Root Mean Squared Error
(۴) Mean Absolute Error



شکل ۴- SEM (الف) ZIF9/PTX، (ب) UiO-66-NH₂/PTX (ج) MIL100/DOX

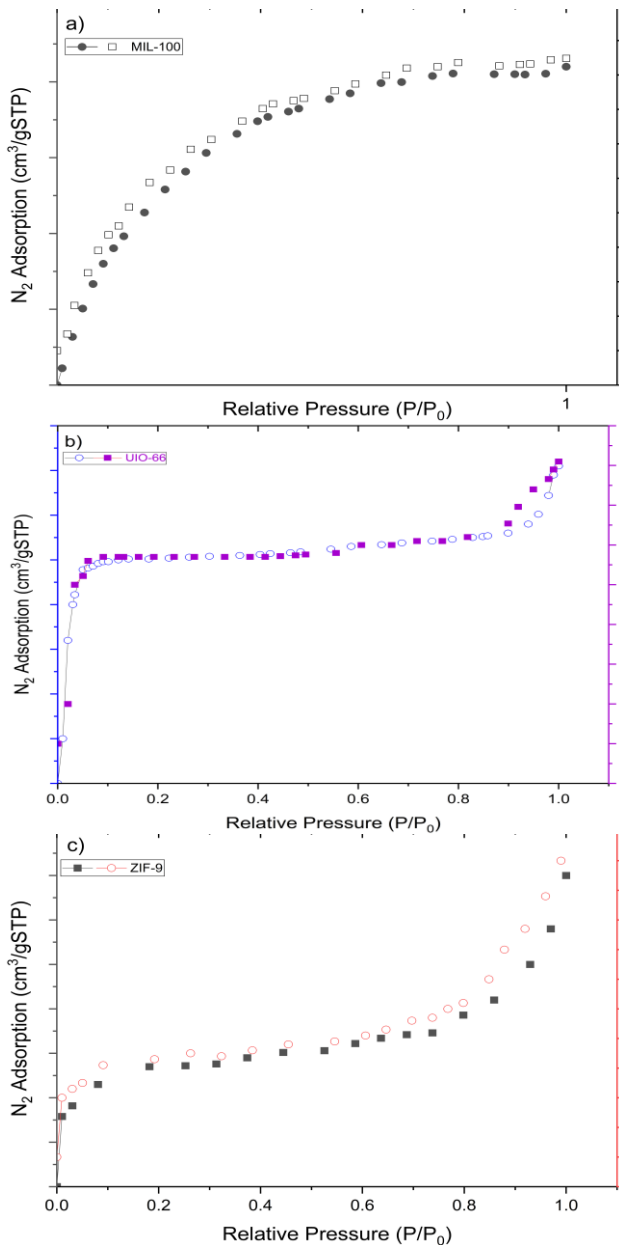
و سطح ویژه بزرگ‌تر این چارچوب است. UiO-66-NH₂ نیز ظرفیت جذب خوبی نشان می‌دهد، اما کمتر از MIL-100 است، در حالی که ZIF-9 کمترین حجم جذب‌شده را دارد که به تخلخل کمتر آن نسبت به دو MOF دیگر اشاره می‌کند.

ضدسرطان روی آن‌ها بارگذاری شده‌اند، ارائه شده است. این MOF ها پس از سنتز، به‌عنوان حامل داروهای دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل مورد استفاده قرار گرفتند و SEM آن‌ها در شکل‌های الف تا ج به نمایش درآمده است. برای نمونه، MIL-100 پس از بارگذاری دوکسوروبیسین، UiO-66-NH₂ و ZIF-9 پس از بارگذاری پاکلیتاکسل بررسی شدند. علاوه بر این، سنتز چارچوب‌های ZIF-7 و ZIF-8 به‌طور مفصل در مقالات پیشین ارائه و منتشر شده است، که به توضیح و تحلیل دقیق این ساختارها پرداخته شده و نتایج آن‌ها در اینجا نیز قابل استفاده است [۵۲].

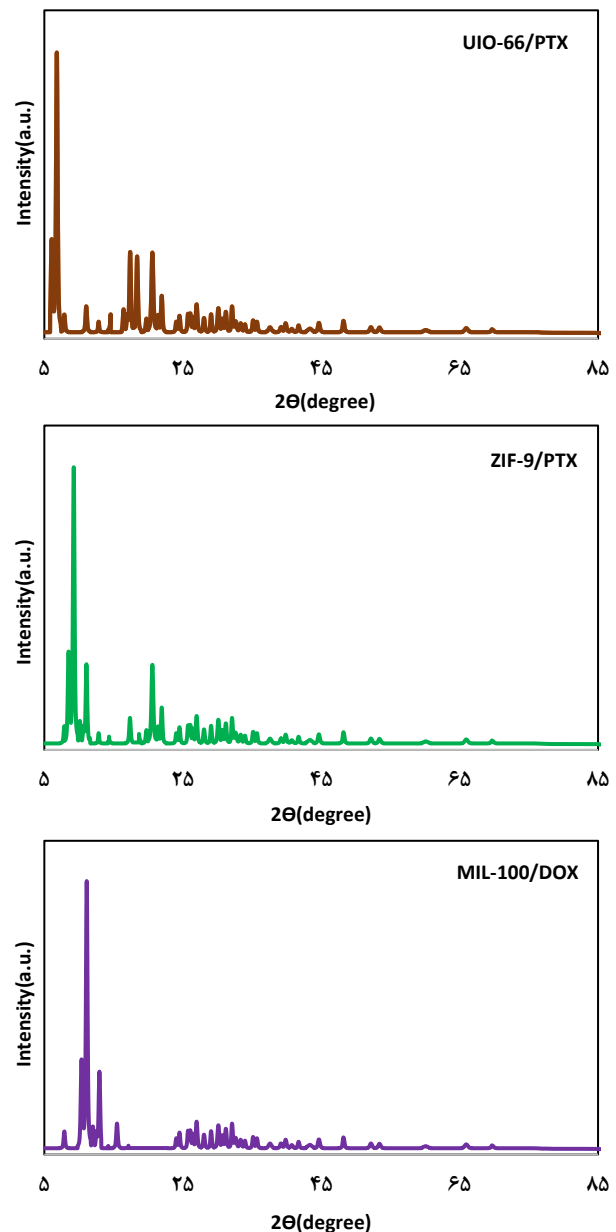
شکل ۴ SEM نشان‌دهنده تغییرات سطحی و ریخت شناسی ذرات پس از بارگذاری دارو هستند. در مطالعات مشابه [۵۳-۵۵]، مربوط به ساختارهای سنتز شده MOF ها، قبل و بعد از بارگذاری دارو مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. ساختارهای متخلخل و منظم این MOF ها پس از بارگذاری حفظ شده و این ویژگی‌ها در دارورسانی کنترل شده نقش مهمی ایفا می‌کنند. این به وضوح ویژگی‌های ساختاری MOF های سنتز شده پس از بارگذاری دارو را نشان می‌دهند. نتایج SEM نشان‌دهنده مقداری آگلومراسیون پس از بارگذاری دارو در MOF ها است. این پدیده که به دلیل برهم‌کنش‌های سطحی بین دارو و MOF رخ داده است، تأثیر محدودی بر میزان بارگذاری دارو داشته و کاهش نسبی در ظرفیت بارگذاری را نشان داده است. با این حال، عملکرد کلی سیستم دارورسانی حفظ شده و میزان کاهش بارگذاری در حد قابل قبول باقی مانده است.

الگوهای XRD مربوط به MIL-100 قبل از بارگذاری دوکسوروبیسین، ZIF-9 و UiO-66-NH₂ قبل از بارگذاری پاکلیتاکسل نیز بررسی شدند [۵۳-۵۵] و نشان‌دهنده آن است که پیک‌های اصلی این ساختارها، به ویژه در زوایای پایین (حدود ۵ درجه)، پس از بارگذاری دارو تغییر قابل توجهی نداشته‌اند. الگوی XRD مربوط به MIL-100 پس از بارگذاری دوکسوروبیسین، ZIF-9 و UiO-66-NH₂ پس از بارگذاری پاکلیتاکسل نشان‌دهنده حفظ ساختار بلوری این چارچوب‌ها پس از بارگذاری دارو است (شکل ۵). پیک‌های پراش در زوایای پایین در هر سه نمونه مشاهده می‌شود که حاکی از ساختارهای متخلخل و منظم MOF ها پس از فرآیند بارگذاری دارو است. حفظ این ساختارها اهمیت زیادی در کارایی MOF ها به‌عنوان حامل‌های دارویی دارد، چرا که ساختارهای متخلخل و بلوری به آن‌ها اجازه می‌دهد تا دارو را به خوبی بارگذاری کرده و به صورت کنترل شده آزاد کنند.

شکل ۶ ایزوترم جذب نیتروژن (N₂) برای سه MOF شامل MIL-100، ZIF-9 و UiO-66-NH₂ را نشان می‌دهد. این نمودار تغییرات حجم جذب‌شده نیتروژن را نسبت به فشار نسبی (P/P₀) نمایش می‌دهد. MIL-100 بالاترین ظرفیت جذب را دارد که بیانگر تخلخل زیاد



شکل ۶ - نمودار ایزوترم جذب نیتروژن (N_2) برای سه چارچوب فلز-آلی شامل MIL-100، UIO-66 و ZIF-9



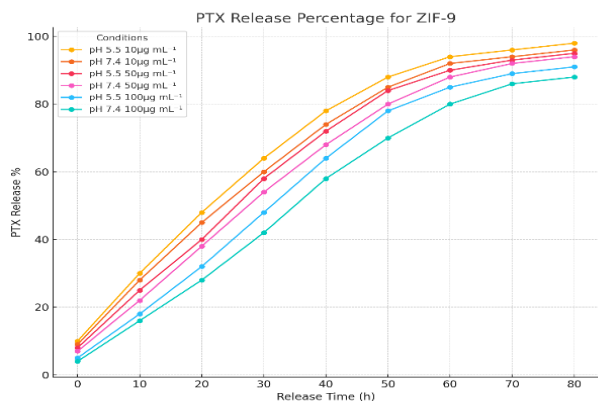
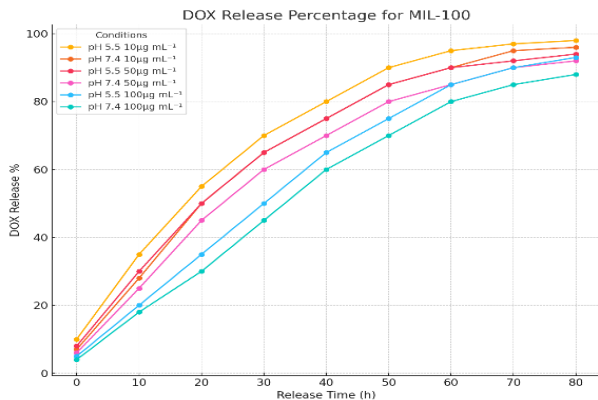
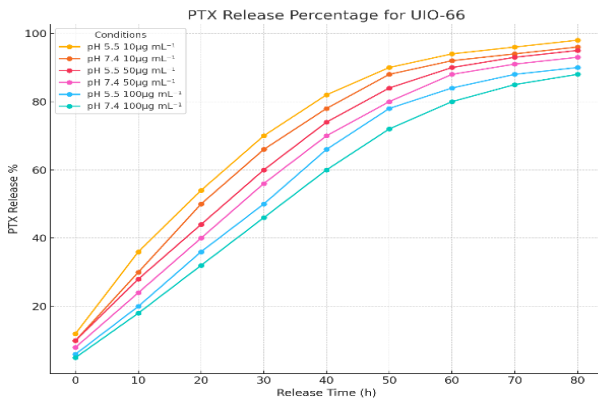
شکل ۵ - XRD چارچوب های فلز آلی بعد از بارگذاری دارو

از ویژگی‌های فیزیکی و ساختاری ارائه شده در جدول ۲، مانند سائز حفره، مساحت سطح و حجم منافذ، چگالی داده‌ها استخراج شده و به عنوان ورودی‌های مهم برای مدل‌های یادگیری ماشین در پیش‌بینی درصد رهایش دارو از MOFs استفاده شده‌اند. این داده‌ها به مدل‌ها کمک می‌کنند تا رفتار رهایش دارو را با دقت بیشتری پیش‌بینی کنند و بهینه‌سازی فرآیندهای دارورسانی را بهبود بخشند. این اطلاعات نقش کلیدی در بهبود عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین در تحلیل و پیش‌بینی دقیق‌تر رهایش کنترل شده دارو دارند.

این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که MIL-100 و UIO-66-NH₂ به دلیل تخلخل و سطح ویژه بالا، ظرفیت مناسبی برای بارگذاری و رهایش کنترل شده دارو دارند. ZIF-9 نیز با پایداری شیمیایی و ساختار متخلخل خود به‌عنوان حامل داروی پاکیتاکسل عملکرد مطلوبی نشان داده است. این نتایج نشان می‌دهد که هر کدام از این MOFs، با توجه به ویژگی‌های سطحی و ساختاری خود، قابلیت‌های متفاوتی دارند و می‌توانند در کاربردهایی مانند ذخیره‌سازی گازها و دارورسانی استفاده شوند.

جدول ۲- ویژگی‌های ساختاری چارچوب فلزی-آلی و داروهای بارگذاری شده، شامل سایز حفره، مساحت سطح، حجم منافذ و چگالی

نوع MOF	نوع دارو	سایز حفره (Å)	مساحت سطح (m ² /g)	حجم منافذ (cm ³ /g)	چگالی (g/cm ³)
MIL-100	دوکسوروبیسین	۲۹	۳۱۰۰	۱,۳۴	۰,۷
UIO-66-NH ₂	پاکلیتاکسل	۶	۱۲۰۰	۰,۵۶	۱
ZIF-9	پاکلیتاکسل	۳,۴	۱۵۰۰	۰,۶۵	۰,۸



شکل ۷- آزادسازی داروهای دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل از MOF ها

از الگوریتم‌های جنگل تصادفی^۲ و درخت تصمیم^۳ که در مدل‌سازی داده‌های پیچیده کارایی خوبی دارند، استفاده شد. برای پیش‌بینی دقیق

در شکل ۷، آزادسازی داروهای دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل از MOF های MIL-100، UIO-66-NH₂ و ZIF-9 در فواصل زمانی مختلف و در شرایط pH متفاوت (۵,۵ و ۷,۴) مورد بررسی قرار گرفت. درصد آزادسازی داروها در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری شده تا تأثیر شرایط محیطی و غلظت دارو بر سرعت و میزان آزادسازی بررسی شود. با توجه به شکل‌های ارائه‌شده، رهائش دارو در pH پایین‌تر (۵,۵) سریع‌تر از pH خنثی (۷,۴) رخ داده است که این تفاوت به دلیل برهم‌کنش‌های سطحی و تغییرات ساختاری MOF ها در شرایط اسیدی است. در هر سه MOF، مشاهده می‌شود که با افزایش غلظت دارو، نرخ رهائش افزایش پیدا کرده است، اما همچنان بیشترین درصد رهائش در pH ۵,۵ و غلظت پایین دارو اتفاق می‌افتد. همچنین، نتایج نشان می‌دهند که MOF MIL-100 به دلیل ساختار متخلخل‌تر و مساحت سطحی بیشتر، درصد رهائش بالاتری نسبت به MOF های ZIF-9 و UIO-66 داشته است. در شرایط غلظت بالای دارو (۱۰۰ µg/mL)، رهائش دارو در زمان‌های طولانی‌تر به مقدار ثابتی نزدیک شده است، که نشان‌دهنده اشباع ظرفیت بارگیری MOF ها در این شرایط است. اطلاعات مربوط به رهائش دارو در فواصل زمانی مختلف و تحت شرایط pH متفاوت، به‌عنوان داده‌های کلیدی برای استفاده در مدل‌های یادگیری ماشین استخراج شدند. درصد آزادسازی دارو در زمان‌های مختلف و تحت شرایط محیطی گوناگون به‌عنوان ویژگی‌های ورودی به مدل‌های یادگیری ماشین وارد شد تا بتوانیم رهائش دارو را با دقت بیشتری پیش‌بینی و تحلیل کنیم.

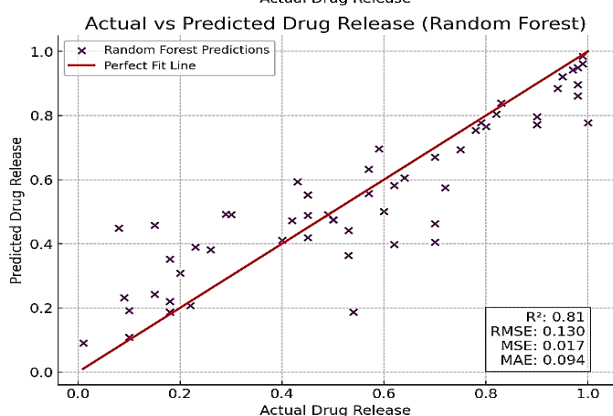
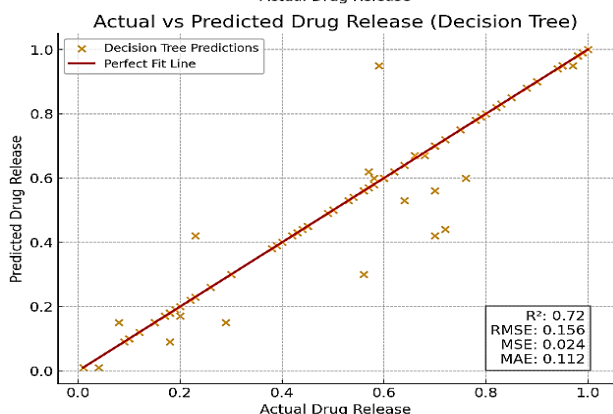
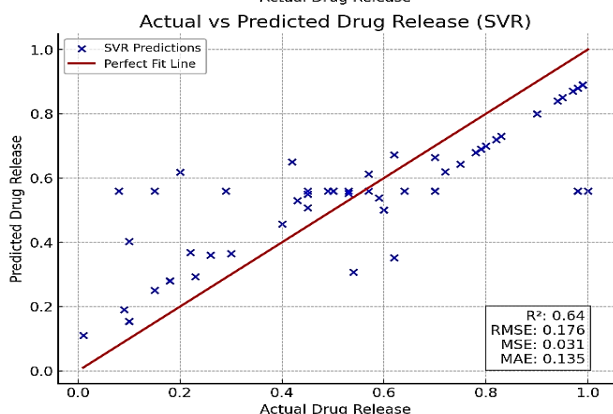
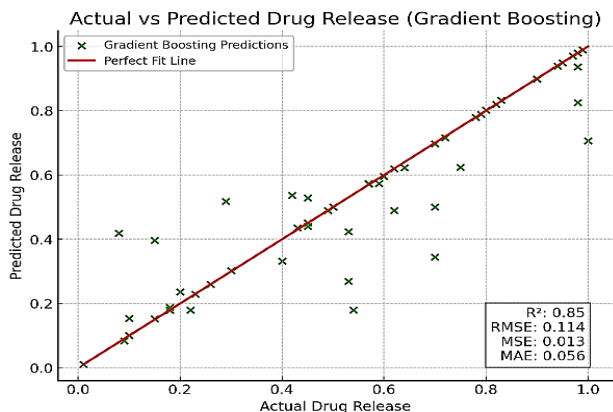
ارزیابی داده‌ها و پیش‌بینی مدل

برای انتخاب الگوریتم مناسب جهت پیش‌بینی درصد رهائش دارو از چارچوب‌های فلزی-آلی، ابتدا ویژگی‌های مختلف داده‌ها مانند ساختارهای غیرخطی و پیچیدگی روابط بین متغیرها بررسی شد. سپس، بر اساس میزان پیچیدگی داده‌ها و نیاز به دقت بالای پیش‌بینی، الگوریتم‌هایی مانند رگرسیون بردار پشتیبان^۱ (SVR) و Gradient Boosting که قابلیت مدل‌سازی روابط غیرخطی را دارند، انتخاب شدند [۵۶-۵۷]. همچنین، برای مقایسه و ارزیابی عملکرد مدل‌ها،

(۱) Support Vector Regression

(۲) Decision Tree

(۳) Random Forest



شکل ۸ - الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین شامل SVR, Gradient Boosting, DT, RF

درصد رهایش دارو از چارچوب‌های فلز-آلی، چهار الگوریتم یادگیری ماشین مختلف مورد استفاده قرار گرفت که شامل رگرسیون بردار پشتیبان، Gradient Boosting، جنگل تصادفی و درخت تصمیم می‌شود [۵۸]. مقدار actual drug release به داده‌های واقعی و آزمایشگاهی اشاره دارد و نشان‌دهنده میزان واقعی رهایش دارو از MOFها در شرایط مشخص است. از سوی دیگر، predicted release مقداری است که توسط مدل‌های پیش‌بینی الگوریتم‌های یادگیری ماشین برآورد شده و نشان‌دهنده پیش‌بینی الگوریتم از درصد رهایش دارو بر اساس داده‌های ورودی است. مقایسه این دو مقدار (actual و predicted) در شکل ۸ ارائه شده است تا دقت مدل‌ها در پیش‌بینی نزدیک به مقادیر واقعی ارزیابی گردد.

رگرسیون بردار پشتیبان

مدل رگرسیون بردار پشتیبان توانست $R^2 = 0.64$ را به دست آورد که نشان می‌دهد ۶۴ درصد از واریانس داده‌های رهایش دارو توسط این مدل توضیح داده می‌شود. $RMSE = 0.176$ و $MAE = 0.135$ نیز نشان‌دهنده وجود خطاهای متوسط در پیش‌بینی‌ها است. این مدل عملکرد قابل قبولی در مدل‌سازی روابط غیرخطی داشت، اما به دلیل پیچیدگی بالای داده‌ها، نتایج کمی کمتر از سایر مدل‌ها بود.

Gradient Boosting

Gradient Boosting به‌عنوان قوی‌ترین مدل شناخته شد و $R^2 = 0.85$ را به دست آورد که ۸۵ درصد از واریانس داده‌ها را توضیح داد. همچنین $RMSE = 0.114$ و $MAE = 0.056$ نشان‌دهنده کمترین میزان خطا در میان تمامی مدل‌ها است. این مدل با استفاده از ترکیب چندین مدل ضعیف توانست نتایج بسیار دقیقی را ارائه دهد و بهترین عملکرد را در پیش‌بینی رفتار رهایش دارو داشته باشد.

جنگل تصادفی

مدل جنگل تصادفی با $R^2 = 0.81$ توانست ۸۱ درصد از واریانس داده‌ها را توضیح دهد و با $RMSE = 0.130$ و $MAE = 0.094$ عملکرد مناسبی در پیش‌بینی رهایش دارو از خود نشان داد. این مدل به دلیل استفاده از چندین درخت تصمیم و توانایی کاهش بیش‌برازش، عملکرد پایداری داشت و نتایج دقیقی را ارائه کرد.

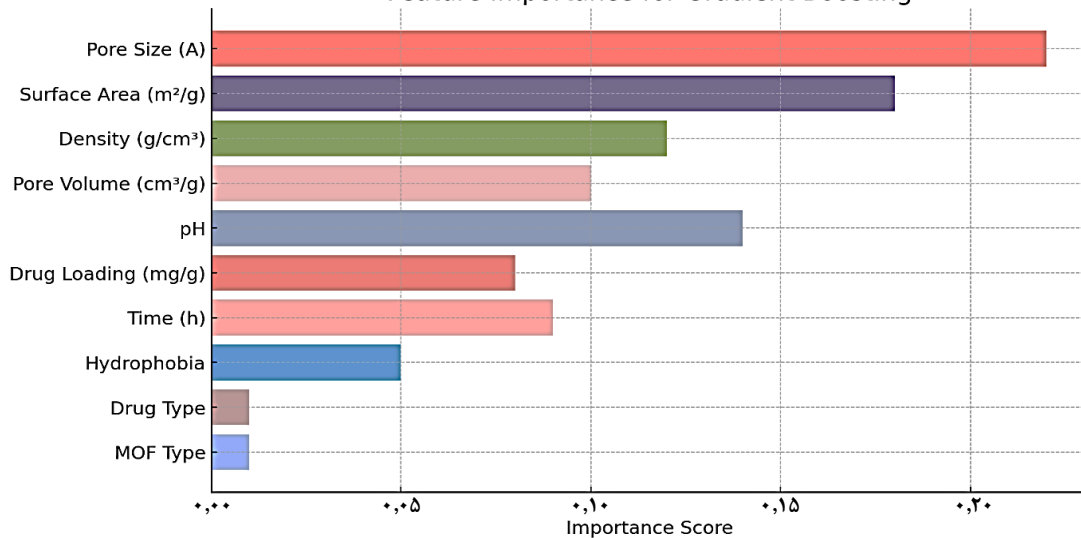
درخت تصمیم

مدل درخت تصمیم توانست $R^2 = 0.72$ را به دست آورد که نسبت به مدل‌های پیچیده‌تر مانند Gradient Boosting و Random Forest کمتر بود. مقادیر $RMSE = 0.156$ و $MAE = 0.112$ نشان‌دهنده وجود خطاهای بیشتر در پیش‌بینی‌ها است. این مدل به دلیل سادگی و قابلیت تفسیر بالا انتخاب شد اما دقت پیش‌بینی آن نسبت به سایر الگوریتم‌ها کمتر بود.

جدول ۳- مقایسه عملکرد الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین برای پیش‌بینی درصد رهایش دارو از چارچوب‌های فلز-آلی

الگوریتم	R ²	RMSE	MSE	MAE
Gradient Boosting	۰/۸۵	۰/۱۱۴	۰/۰۱۳	۰/۰۵۶
Random Forest	۰/۸۱	۰/۱۱۳	۰/۰۱۷	۰/۰۹۴
SVR	۰/۶۴	۰/۱۷۶	۰/۰۳۱	۰/۱۳۵
Decision Tree	۰/۷۲	۰/۱۵۶	۰/۰۲۴	۰/۱۱۲

Feature Importance for Gradient Boosting



شکل ۹- اهمیت ویژگی‌های مختلف در پیش‌بینی درصد رهایش دارو با استفاده از الگوریتم Gradient Boosting

مؤثر بوده‌اند. این اهمیت به مدل کمک می‌کند تا تشخیص دهد کدام ویژگی‌ها بیشترین تأثیر را بر پیش‌بینی خروجی دارند [۵۹] و بر این اساس مدل خود را بهینه کند. در این مطالعه، از الگوریتم Gradient Boosting برای ارزیابی اهمیت ویژگی‌های مختلف در پیش‌بینی نرخ رهایش دارو از MOFs استفاده شد. نتایج در شکل ۹ نشان داد که اندازه منافذ مهم‌ترین عامل در تعیین کارایی رهایش دارو است، زیرا منافذ بزرگ‌تر به جذب و آزادسازی مؤثرتر دارو کمک می‌کنند. مساحت سطحی MOFs نیز از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا سطح بیشتر به بهبود جذب داروها منجر می‌شود. چگالی MOFs نیز نقش مهمی در حفظ دارو و کنترل نرخ رهایش ایفا می‌کند. علاوه بر این، حجم منافذ و pH محیط از عوامل کلیدی هستند که به رهایش کنترل شده و هدفمند دارو در محیط‌های مختلف مانند سلول‌های سرطانی کمک می‌کنند. میزان بارگذاری دارو و زمان نیز در پیش‌بینی نرخ رهایش دارو نقش مهمی دارند و به کنترل رهایش تدریجی دارو کمک می‌کنند. در نهایت، ویژگی‌هایی مانند آب‌گریزی و نوع دارو نیز بر تعامل MOFs با داروها تأثیر می‌گذارند، اگرچه تأثیر آن‌ها نسبت به ویژگی‌های کلیدی دیگر کمتر است.

جدول ۳ مقادیر ضریب تعیین (R²)، خطای ریشه میانگین مربعات (RMSE)، میانگین مربعات خطا (MSE)، و میانگین خطای مطلق (MAE) برای چهار الگوریتم مختلف از جمله Gradient Boosting، جنگل تصادفی، SVR و درخت تصمیم را نشان می‌دهد. این مقادیر برای ارزیابی دقت و کارایی هر الگوریتم در پیش‌بینی دقیق نرخ رهایش دارو از MOFs مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

در این پژوهش، مدل Gradient Boosting به دلیل توانایی بالا در مدل‌سازی روابط غیرخطی و کاهش خطا از طریق یادگیری جمعی، عملکرد بهتری نسبت به سایر الگوریتم‌ها نشان داد. این مدل توانست وابستگی‌های پیچیده بین متغیرهای مؤثر بر رهایش دارو را به خوبی شناسایی کند. در مقابل، مدل SVR به دلیل محدودیت در شبیه‌سازی روابط غیرخطی، عملکرد ضعیف‌تری داشت.

اهمیت ویژگی‌ها^۱

اهمیت ویژگی‌ها یا Feature Importance معیاری است که نشان می‌دهد هر یک از ویژگی‌های ورودی تا چه حد در پیش‌بینی متغیر هدف (در اینجا، درصد رهایش دارو) توسط مدل Gradient Boosting

(۱) Feature Importance

نتیجه گیری

در این مطالعه، با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین، پیش‌بینی درصد رهایش دارو از MOFs انجام شد. داده‌های مورد استفاده شامل اطلاعات ساختاری مانند اندازه منافذ، مساحت سطح، چگالی، حجم منافذ، pH، بارگذاری دارو، زمان، آب‌گریزی، نوع دارو، نوع MOF بود که از نتایج آزمایش‌ها و همچنین مقالات مختلف جمع‌آوری شدند. این داده‌ها به عنوان ورودی مدل‌های مختلف یادگیری ماشین شامل Gradient Boosting، جنگل تصادفی (Random Forest)، رگرسیون بردار پشتیبان (SVR) و درخت تصمیم (Decision Tree) استفاده شدند. نتایج ارزیابی مدل‌ها نشان داد که Gradient Boosting بهترین عملکرد را با بالاترین ضریب تعیین (R^2) و کمترین خطای پیش‌بینی (RMSE) داشت. این مدل توانست با دقت بیشتری نسبت به سایر الگوریتم‌ها، رفتار رهایش دارو را پیش‌بینی کند. همچنین مدل‌های Random Forest و SVR نیز عملکرد قابل قبولی داشتند، در حالی که درخت تصمیم به دلیل سادگی و قابلیت تفسیر بالا برای تحلیل‌های اولیه مفید بود، اما دقت پیش‌بینی پایین‌تری نسبت به

مراجع

- [1] Lestari W.W., Arvinawati M., Martien R., Kusumaningsih T., [Green and Facile Synthesis of MOF and Nano MOF Containing Zinc\(II\) and Benzen 1,3,5-Tri Carboxylate and Its Study in Ibuprofen Slow-Release](#). *Mater. Chem. PHys.*, **204**: 141-146 (2018).
- [2] Jiang K., Ni W., Cao X., Zhang L., Lin S., [A Nanosized Anionic MOF with Rich Thiadiazole Groups for Controlled Oral Drug Delivery](#). *Mater. Today Bio.*, **13**: 100180 (2022).
- [3] Ma P., Zhang J., Liu P., Wang Q., Zhang Y., Song K., Li R., Shen L. [Computer-Assisted Design for Stable and Porous Metal-Organic Framework \(MOF\) as a Carrier for Curcumin Delivery](#). *LWT*, **120**: 108949 (2020).
- [4] PHatharapeetranun N., Ksapabutr B., Marani D., Bowen J.R., Esposito V. [3D-Printed Barium Titanate/Poly-\(Vinylidene Fluoride\) Nano-Hybrids with Anisotropic Dielectric Properties](#). *J. Mater. Chem. C*, **5**: 12430-12440 (2017).
- [5] Wang G., Huang X., Jiang P., [Tailoring Dielectric Properties and Energy Density of Ferroelectric Polymer Nanocomposites by High-k Nanowires](#). *ACS Appl. Mater. Interface.*, **7**: 18017-18027 (2015).
- [6] Yang Y., Li L., Lin R., Ye Y., Yao Z., Yang L., Xiang F., Chen S., Zhang Z., Xiang S., Chen B., [Ethylene/Ethane Separation in a Stable Hydrogen-Bonded Organic Framework Through a Gating Mechanism](#). *Nat. Chem*, **13(10)**: 933-939 (2021).

- [7] Zhang L., Li L., Hu E., Yang L., Shao K., Yao L., Jiang K., Cui Y., Yang Y., Li B., Chen B., Qian G., [Boosting Ethylene/Ethane Separation within Copper\(I\)-Chelated Metal–Organic Frameworks through Tailor-Made Aperture and Specific -Complexation](#). *Adv. Sci.*, **7**: 1901918 (2020).
- [8] Cui Y., Zhang J., He H., Qian G., [PHotonic Functional Metal–Organic Frameworks](#). *Chem. Soc. Rev.*, **47**: 5740–5785 (2018).
- [9] Dhakshinamoorthy A., Asiri A.M., Garcia H., [2D Metal–Organic Frameworks as Multifunctional Materials in Heterogeneous Catalysis and Electro/PHotocatalysis](#). *Adv. Mater.*, **31**: 1900617 (2019).
- [10] Rivera-Torrente M., Mandemaker L.D.B., Filez M., Delen G., Seoane B., Meirer F., Weckhuysen B.M., [Spectroscopy, Microscopy, Diffraction and Scattering of Archetypal MOFs: Formation, Metal Sites in Catalysis and Thin Films](#). *Chem. Soc. Rev.*, **49**: 6694–6732 (2020).
- [۱۱] اسدی، مهدی؛ آزرد، سهیلا؛ حذف یون فلزهای سنگین Pb^{2+} و Cd^{2+} از آب با نانو مواد متخلخل، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴): ۳۹ تا ۲۳ (۱۳۹۹).
- [12] Robison L., Zhang L., Drout R.J., Li P., Haney C.R., Brikha A., Noh H., Mehdi B.L., Browning N.D., Draivid V.P., Cui Q., Islamoglu T., Farha O., [A Bismuth Metal–Organic Framework as a Contrast Agent for X-ray Computed Tomography](#). *ACS Appl. Bio Mater.* **2**: 1197–1203 (2019).
- [13] Wang S., Chen Y., Wang S., Li P., Mirkin C.A., Farha O.K., [DNA-Functionalized Metal–Organic Framework Nanoparticles for Intracellular Delivery of Proteins](#). *J. Am. Chem. Soc.*, **141**: 2215–2219 (2019).
- [14] Zhao H., Hou S., Zhao X., Liu D., [Adsorption and pH-Responsive Release of Tinidazole on Metal–Organic Framework CAU-1](#). *J. Chem. Eng.*, **64**: 1851–1858 (2019).
- [15] Bains F., Kargozar S., [Regulation of the Ocular Cell/Tissue Response by Implantable Biomaterials and Drug Delivery Systems](#). *Bioengineering*, **7**: 65 (2020).
- [16] Horcajada P., Serre C., Vallet-Regí M., Sebba M., Taulelle F., Férey G., [Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery](#). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 5974–5978 (2006).
- [17] Suwardi A., Wang F., Xue K., Han M.Y., Teo P., Wang P., Wang S., Liu Y., Ye E., Li Z., Loh X.J., [Machine Learning-Driven Biomaterials Evolution](#). *Adv. Mater.*, **34**: 2102703 (2022).
- [18] Wang Y., Yan J., Wen N., Xiong H., Cai S., He Q., Hu Y., Peng D., Liu Z., Liu Y., [Metal–Organic Frameworks for Stimuli Responsive Drug Delivery](#). *Biomaterials*, **230**: 119619 (2020).
- [19] Wu M., Yang Y., [Metal–Organic Framework \(MOF\)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy](#). *Adv. Mater.*, **29**: 1606134 (2017).
- [20] Harrison D., Lawson S. Walton P., Chan C., [Metal–Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective](#). *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, **6**: 7004–7020 (2021).
- [21] Hashemzadeh A., Drummen G.P.C., Avan A., Darroudi M., Khazaei M., Khajavian R., Rangrazi A., Mirzaei M., [When Metal–Organic Framework Mediated Smart Drug Delivery Meets Gastrointestinal Cancers](#). *J. Mater. Chem. B*, **9**: 3967–3982 (2021).

- [22] Peng X., Tang S., Tang D., Zhou D., Li Y., Chen Q., Wan F., Lukas H., Han H., Zhang X., Gao W., Wu S., [Autonomous Metal-Organic Framework Nanorobots for Active Mitochondria-Targeted Cancer Therapy](#). *Sci Adv*, **9(23)**: (2023).
- [23] Cai M., Qin L., You L., Yao Y., Wu H., Zhang Z., Zhang L., Yin X., Ni J, [Functionalization of MOF-5 With Mono-Substituents: Effects on Drug Delivery Behavior](#). *RSC Adv*, **10**: 36862-36872 (2020).
- [24] Sun Y., Zheng L., Yang Y., [Metal–Organic Framework Nanocarriers for Drug Delivery in Biomedical Applications](#). *Nano-Micro Lett*, **12**: 103 (2020).
- [25] Syah R., Al-Khowarizmi A., Elveny M., Khan A., [Machine Learning Based Simulation of Water Treatment Using LDH/MOF Nanocomposites](#), *Environmental Technology & Innovation*, **23**: 101805 (2021).
- [26] Daglar H., Keskin S., [Combining Machine Learning and Molecular Simulations to Unlock Gas Separation Potentials of MOF Membranes and MOF/Polymer MMMs](#). *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14(28)**: 32134–32148 (2022).
- [27] Daglar H., Gulbalkan H.C., Habib N., [Integrating Molecular Simulations with Machine Learning Guides in the Design and Synthesis of \[BMIM\]\[BF4\]/MOF Composites for CO₂/N₂ Separation](#). *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **15(13)**: 17421–17431 (2023).
- [28] Chong S., Lee S., Kim B., Kim J., [Applications of Machine Learning in Metal-Organic Frameworks](#). *Coordination Chemistry Reviews*, **423**: 213487 (2020).
- [29] Liu X., Wang Y., Yuan J., Li X., Wu S., Bao Y., Feng Z., Ou F., He Y., [Prediction of the Ibuprofen Loading Capacity of Mofs by Machine Learning](#). *Bioengineering*, **9(10)**: 517 (2022).
- [30] Pouyanfar N., Ahmadi M., Ayyoubzadeh S.M., Ghorbani-Bidkorpheh F., [Drug Delivery System Tailoring Via Metal-Organic Framework Property Prediction Using Machine Learning: A Disregarded Approach](#). *Materials Today Communications*, **38**: 107938 (2023).
- [31] Guido R., Ferrisi S., Lofaro D., Conforti D., [An Overview on the Advancements of Support Vector Machine Models in Healthcare Applications: A Review](#). *Information*, **15**: 235 (2024).
- [32] Sun Z., Wang G., Li P., Wang H., Zhang M., Liang X., [An Improved Random Forest Based on the Classification Accuracy and Correlation Measurement of Decision Trees](#). *Expert Systems with Applications*, **237**: 121549 (2024).
- [33] Deepa S., Booba B., [Predict Diabetes Healthcare Analytics Using Hybrid Gradient Boosting Machine Learning Model](#). *Educational Administration: Theory and Practice*, **30(5)**: 2928–2945 (2024).
- [34] Venugopal Reddy M., Sivakumar P., [Comparative Analysis of Machine Learning Algorithms for Liver Disease Prediction: SVM, Logistic Regression, and Decision Tree](#). *Asian Journal of Research in Computer Science*, **17(6)**: 188-201 (2024).

- [35] Sud D., Kaur G., [A Comprehensive Review on Synthetic Approaches for Metal-Organic Frameworks: From Traditional Solvothermal to Greener Protocols](#). *Polyhedron*, **193**: 114897 (2021).
- [36] Marti-Ruja J., [Structural Elucidation of Microcrystalline MOFs from Powder X-Ray Diffraction](#). *Dalton transaction*, **49**: 13897-13916 (2020).
- [37] Yao L., Tang Y., Cao W., Cui Y., Qian G., [Highly Efficient Encapsulation of Doxorubicin Hydrochloride in Metal-Organic Frameworks for Synergistic Chemotherapy and Chemodynamic Therapy](#). *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **7(10)**: 4999-5006 (2021).
- [38] Zhao H., Gong L., Wu H., Liu C., Liu Y., Xiao C., Liu C., Chen L., Jin M., Gao Z., Guan Y., Huang W., [Development of Novel Paclitaxel-Loaded ZIF-8 Metal-Organic Framework Nanoparticles Modified with Peptide Dimers and an Evaluation of Its Inhibitory Effect against Prostate Cancer Cells](#). *Pharmaceutics*, **15**: 1874 (2023).
- [39] Molavi H., Moghimi H., Taheri R.A., [Zr-Based MOFs with High Drug Loading for Adsorption Removal of Anti-Cancer Drugs: A Potential Drug Storage](#), *Applied Organometallic Chemistry*, **34**: 4 (2020).
- [40] Al Haydar M, Abid HR, Sunderland B, Wang S., [Metal Organic Frameworks as a Drug Delivery System for Flurbiprofen](#). *Drug Des Devel Ther.* **11**: 2685-2695 (2017).
- [41] Bhattacharjee A., Purkait M.K. Gumma S., [Doxorubicin Loading Capacity of MIL-100\(Fe\): Effect of Synthesis Conditions](#). *J Inorg Organomet Polym*, **30**: 2366–2375 (2020).
- [42] Chun-Yi S., Chao Q., Xin-Long W., Guang-Sheng Y., Kui-Zhan S., [Zeolitic imidazolate Framework-8 as Efficient pH-Sensitive Drug Delivery Vehicle](#), *Dalton Transaction*, **41**: 6906-6909 (2012).
- [43] Ibrahim M., Sabouni R., Hussein G.A., [Anti-Cancer Drug Delivery Using Metal Organic Frameworks \(MOFs\)](#), *Current Medicinal Chemistry*, **24(2)**: 193 – 214 (2017).
- [44] Chen F., Li C., Zhu Y-J., Zhao X-Y., Lu B-Q., Wu J., [Magnetic Nanocomposite of Hydroxyapatite Ultrathin Nanosheets/Fe₃O₄ Nanoparticles: Microwave-Assisted Rapid Synthesis and Application in pH-Responsive Drug Release](#). *Biomater*, **1**: 1074-1081 (2013).
- [45] Xie C., Guo B., You H., Wang Z., Leng Q., Ding L., Wang Q., [Retracted: Synthesis and Surface Modification of Mesoporous Metal-Organic Framework \(UiO-66\) for Efficient pH-Responsive Drug Delivery and Lung Cancer Treatment](#). *Nanotechnology*, **32(29)**: (2021).
- [46] Gordon J., Kazemian H., Rohani S., [MIL-53\(Fe\), MIL-101, and SBA-15 Porous Materials: Potential platforms for Drug Delivery](#). *Materials Science and Engineering: C*, **47**: 172-179 (2015).
- [47] Adhikari C., Das A., Chakraborty A., [Zeolitic Imidazole Framework \(ZIF\) Nanospheres for Easy Encapsulation and Controlled Release of an Anticancer Drug Doxorubicin under Different External Stimuli: A Way toward Smart Drug Delivery System](#). *Mol. Pharmaceutics*, **12(9)**: 3158–3166 (2015).

- [48] Cabello-Solorzano K., Ortigosa de Araujo I., Peña M., Correia L., Tallón-Ballesteros J.A., [The Impact of Data Normalization on the Accuracy of Machine Learning Algorithms: A Comparative Analysis](#). *18th International Conference on Soft Computing Models in Industrial and Environmental Applications*, 344–353 (2023).
- [49] Avuçlu E., Elen A., [Evaluation of Train and Test Performance of Machine Learning Algorithms and Parkinson Diagnosis with Statistical Measurements](#). *Med Biol Eng Comput*, **58**: 2775–2788 (2020).
- [50] Botchkarev A., [Performance Metrics \(Error Measures\) in Machine Learning Regression, Forecasting and Prognostics: Properties and Typology](#). *Interdisciplinary Journal of Information, Knowledge, and Management*, (2019).
- [51] Chicco D, Warrens MJ, Jurman G., [The Coefficient of Determination R-Squared is More Informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in Regression Analysis Evaluation](#). *PeerJ Computer Science*, **5(7)**: e623 (2021).
- [52] Lalinia M., Hassanzadeh Nemati N., Karimi Sabet J., Sadrnezhad S.K., [Synthesis and Comparative Study of zif8 and zif7 Metal Organic Frameworks as Carrier for Controlled Release of Doxorubicin in Cancer Treatment](#). *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, **43(11)**: 3863-3878 (2024).
- [53] Hashemian S., Sedrpoushan A. Eshbala F.H., [Co-Zeolite Imidazolate Frameworks \(ZIF-9@Zeolite\) as Heterogen Catalyst for Alcohols Oxidation](#). *Catal Lett*, **147**: 196–203 (2017).
- [54] Rahmawati I.D., Ediati R., Prasetyoko D., [Synthesis of UiO-66 Using Solvothermal Method at High Temperature](#). *Journal of proceeding series*, **1**: 2354-6026 (2014).
- [55] Taherzade S.D., Soleimannejad J., Tarlani A., [Application of Metal-Organic Framework Nano-MIL-100\(Fe\) for Sustainable Release of Doxycycline and Tetracycline](#). *Nanomaterials*, **7**: 215 (2017).
- [56] Zhang Z, Zhao Y, Canes A, Steinberg D, Lyashevskaya O., [Predictive Analytics with Gradient Boosting in Clinical Medicine](#). *Ann Transl Med.*, **7(7)**: 152 (2019).
- [57] Zhang F., Lauren J. O'Donnell., Chapter 7 - [Support Vector Regression](#). *Machine Learning Methods and Applications to Brain Disorders.*, 123-140 (2020).
- [58] Jehad A., Rehanullah K., Nasir A., Imran M., [Random Forests and Decision Trees](#). *IJCSI International Journal of Computer Science Issues*, **5(3)**: 1694-0814 (2012).
- [59] Altmann A., Toloşi L., Sander O., Lengauer T., [Permutation Importance: A Corrected Feature Importance Measure](#), *Bioinformatics*, **26(10)**: 1340–1347 (2010).