

## مطالعه QSAR مهارکننده‌های پروتئاز با استفاده از توصیفگرهای محاسباتی جهت پیش‌بینی pki مشتقات حلقوی اوره

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱/۱۸؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۱/۲۹

### چکیده

همواره پیشگیری و کاهش سرعت تکثیر ویروس HIV (اچ آی وی) یک دغدغه در علم پزشکی بوده است. یکی از راه‌های متداول در مهار ویروس این بیماری استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم است. از جمله این آنزیم‌ها می‌توان به آنزیم پروتئاز اشاره کرد. در این مطالعه سعی بر آن بوده است که فعالیت بیولوژیکی (PKi) مشتقات آلی اوره در ترکیبات مهارکننده پروتئاز پیش‌بینی شود و بدین منظور از مدل‌سازی مولکولی استفاده شده و با استفاده از Quantitative (QSAR) structure activity relationship که اساس آن مطالعه کمی بین ساختار و فعالیت است مدل‌هایی ارائه شد. در این تحقیق ساختار شیمیایی ۴۱ ترکیب توسط نرم‌افزار گوسین ۰۹ بهینه گردید و خواص دیگر مورد نیاز (توصیفگرها) با استفاده از نرم‌افزارها به دست آمد. سطح به‌کاربرده شده در محاسبات B<sub>3</sub>LYP و سری حالت پایه 6-31G\* بود. سپس تست‌های اعتبارسنجی بر روی مدل‌های به‌دست‌آمده انجام شد. نتایج داده‌های آماری مورد قبول بودند. با توجه به متغیرهای مؤثر در مدل‌ها می‌شود فعالیت بیولوژیکی را پیش‌بینی و جهت طراحی مناسب دارو استناد نمود.

کلمات کلیدی: مهارکننده پروتئاز، QSAR، Pki، ایدز، محاسباتی

ذکيه بیات<sup>\*</sup>، سمانه محمد ابراهيم زاده  
سپاسگزار

گروه شیمی، واحد قوچان، دانشگاه آزاد  
اسلامی، قوچان، ایران

نویسنده مسئول:

گروه شیمی، واحد قوچان، دانشگاه آزاد  
اسلامی، قوچان، ایران

۰۹۱۵-۱۸۱۱۲۵۰

E-mail: z.bayat@ymail.com

## مقدمه

HIV ویروس نقص ایمنی بدن به سیستم ایمنی حمله می‌کند و به توانایی بدن برای مبارزه با بیماری‌ها و عفونت‌ها آسیب می‌رساند. سیستم ایمنی بدن نمی‌تواند از شر ویروس HIV خلاص شود به دلیل این‌که ذرات ویروس به جزء مهمی از سیستم ؛ سلول‌های CD4<sup>+</sup> T<sup>+</sup> حمله می‌کنند، سلول‌های CD4<sup>+</sup> T<sup>+</sup> را مختل نموده و از آن سلول‌ها برای تولید کپیاز خود استفاده می‌کنند، سپس این سلول‌ها را از بین می‌برند. ذرات ویروس به سلول‌های میزبان به نام ویریون، که شامل RNA یا DNA بوده حمله می‌کنند. سلول‌های میزبان توسط پوسته پروتئینی احاطه شده‌اند. هنگامی که ویروس به سلول میزبان حمله می‌کند، آن را تبدیل به یک "کارخانه" ویروس می‌کند. که این سلول میزبان آلوده، به عنوان ویروس اچ آی وی ذکر می‌شود.<sup>۱</sup> عوامل ضدویروسی HIV در حال حاضر، در سه دسته ترکیبات وجود دارند که برای درمان عفونت HIV در دسترس هستند: مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI)، غیر مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NNRTI) و مهارکننده‌های پروتئاز. NRTI کپی کردن اچ آی وی را با مسدود کردن رونویسی معکوس ویروس RNA دار، مهار می‌کند و از تشکیل DNA برای کپی کردن ویروس جلوگیری می‌کند. NNRTI کپی کردن HIV را از طریق اتصالات هیدروفوبیک به سایت‌های کاتالیزوری تکرارپذیرنده معکوس مهار می‌کند. مهارکننده‌های پروتئاز، تکرار ویروسی را با کدگذاری پروتئاز اچ آی وی متوقف می‌کند و در نتیجه ذرات غیر عفونی ویروس نابالغ آزاد می‌شود.<sup>۲</sup> پروتئاز HIV متعلق به خانواده آسپارتیک اسید است و پروتئازها بر اساس مشخصه کاتالیزوری تریاد (سه گانه) Asp- (Ser / Thr) - Gly دسته‌بندی می‌شوند. پروتئازها انواع پیوندهای پپتیدی در پلی پروتئین‌های ویروسی را می‌شکنند تا در اثر آن، پروتئین خاص به ویروس بالغ تبدیل شود.<sup>۳</sup> یکی از مراحل حیاتی چرخه زندگی HIV، دگرگونی پروتئاز از ویروس غیر خطرناک نابالغ، به ویروس عفونی بالغ است. به این ترتیب مهارکننده‌های پروتئینی HIV-1 به یک عامل مهم در طراحی داروهای ضد ایدز تبدیل شده‌اند.<sup>۴</sup> مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1 طول و کیفیت بهبود زندگی بیماران مبتلا به ایدز را افزایش می‌دهند. تعداد زیادی از مهارکننده‌های

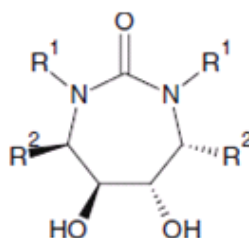
طراحی شده، سنتز شده و مورد آزمایش قرار گرفته‌اند ولی متأسفانه، آن‌ها همه قدرتمند نبودند. پس نیاز داریم که داروهای جدید طراحی کنیم. یکی از روش‌های مفید برای طراحی دارو، شیمی محاسباتی است. در دسترس بودن تکنیک‌های محاسباتی براساس ارتباطات ساختاری- فعال، روند طراحی دارو را تسریع کرده است.<sup>۵</sup> لذا شیمی محاسباتی به یک عامل مهم برای طراحی دارو تبدیل شده است. مدل‌سازی رابطه کمی ساختار - فعالیت (QSAR) منجر به ارتباط کمی بین ساختار شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی شده است.<sup>۶</sup> مدل‌های محاسباتی می‌تواند به شیمیدان کمک کند تا ترکیبات جدید دارویی سریع‌تر شناسایی و بهینه‌سازی شود و بهره‌وری از روند کشف دارو بهبود یابد.<sup>۷</sup> در این روش‌ها سعی می‌شود بین یک سری توصیف‌کننده‌های مولکولی با فعالیت یا خاصیت موردنظر ارتباط منطقی برقرار نمایند. توصیف‌کننده‌های مولکولی که به این منظور استفاده می‌شوند، مقادیر عددی می‌باشند که جنبه‌های مختلف ساختاری مولکول را به‌طور کمی نشان می‌دهند. وقتی خصوصیات ساختاری گونه‌ها و فعالیت آن‌ها توسط اعداد و ارقام بیان می‌شود می‌توان رابطه ریاضی یا کمی بین ساختار و فعالیت گونه ایجاد کرد. این رابطه می‌تواند برای پیش‌بینی پاسخ بیولوژیکی یا شیمیایی دیگر ساختارها مورداستفاده قرار گیرد.<sup>۸</sup> در روش‌های محاسبات آغازین، محاسبات متکی بر قوانین مکانیک کوانتایی است. محاسبات آغازین کمک می‌کنند تا از طریق روش QSAR برخی خواص مهم را برای برخی سیستم‌ها با دقت زیاد پیش‌بینی نماییم. در روش QSAR نیاز به تعدادی توصیفگر داریم که این توصیفگرها می‌توانند داده‌های تجربی مربوط به سیستم‌های مورد مطالعه باشند. برخی از این توصیفگرها عبارتند از: ثابت‌های فیزیکی نظیر سرعت نور، جرم، بار الکترون‌ها و هسته و ثابت پلانک<sup>۹</sup> و همچنین توصیفگرها می‌توانند خواص فیزیکی و خواص شیمیایی باشند و یا حتی داده‌های مربوط به ساختار داروها نظیر تعداد گروه‌های عاملی یا تعداد اتم‌های خاص. از طرفی محاسبات می‌تواند به روش‌های گوناگون صورت گیرد که یکی از آن‌ها، نظریه تابع چگالی (DFT) است؛ نظریه‌ای در چارچوب مکانیک کوانتومی برای بررسی ساختار الکترونی مواد در سیستم‌های ذره‌ای. نظریه تابعی چگالی، یک نظریه قدرتمند و معتبر برای تعیین ویژگی‌های

مطالعه سیستم‌های مشتقات آلی اوره جهت پیش‌گویی PKi استفاده کرده‌ایم. در این مطالعه ابتدا یک سیستم مولکولی خاص از هدف مورد نظر انتخاب شد (شکل ۱) که بتواند ساختارهای منطقی متفاوتی را بر اساس اصول شیمی فیزیکی به یک سیستم مولکولی نسبت دهد. مجموعه ترکیبات مورد مطالعه باید ساختارهای مشابه داشته باشند (شکل ۱ و جدول ۱) که کلیه سیستم‌های مورد مطالعه در این دست‌نوشته ساختارهای مشابه حلقوی اوره (در مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1) است (جدول ۱).

روش محاسبات کوانتومی در این مطالعه استفاده شده است. در این تحقیق ساختارهای مربوطه با روش‌های محاسباتی ذکر شده بهینه‌سازی شد و با استفاده از روش‌ها و نرم‌افزارهای مختلف، اطلاعات متعددی شامل خواص فیزیکی و شیمیایی سیستم‌های مورد نظر به دست آمد و در مقایسه با مقادیر تجربی موجود، مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

نتیجه تحلیل آماری تولید مدل‌های مختلف بود. برای این‌که بهترین مدل‌ها انتخاب شود بایستی تست‌های اعتبار سنجی انجام شود و سپس بهترین مدل‌ها جهت مطالعات بعدی مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین ۴۱ ترکیب مورد بحث در این تحقیق به دو دسته سری مرجع (آموزشی) و سری پیش‌بینی تقسیم می‌شوند. سری پیش‌بینی به صورت تصادفی از کل ترکیبات آموزشی انتخاب می‌شود. سری مرجع اکثریت ترکیبات مورد نظر را در برمی‌گیرد و گروهی است که برای ایجاد مدل‌ها از آن استفاده می‌شود. سری پیش‌بینی شامل بقیه ترکیبات سری اولیه می‌باشد. از سری پیش‌بینی به منظور ارزیابی قدرت پیش‌بینی مدل‌های ایجاد شده استفاده می‌شود.

مواد بخصوص جامدات و ساختارهای مولکولی است. به کمک این نظریه می‌توان جامدات بلوری، ساختارهای مولکولی و خصوصیات سیستم‌های الکترونی را در حالت پایه و برانگیخته مورد مطالعه قرار داد. در روش‌های آغازی یک سری توابع پایه مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سری‌های پایه شامل 3-31G, 4-31G, 6-31G, 6-311G, STO-3G, 21G و ... می‌باشند.<sup>۷</sup> در این گزارش محاسبات با سطح B<sub>3</sub>LYP و سری حالت پایه 6-31G انجام شد و از متد QSAR استفاده شد و بر اساس مدل‌های به دست آمده از این روش فعالیت بیولوژیکی سیستم مشتقات آلی اوره پیش‌گویی شده است. اخیراً استفاده از متد QSAR در پیش‌گویی خواص مختلف در بین پژوهش‌گران بسیار رایج شده است. از جمله: مطالعات نظری William J. Welsh و همکارانش بر روی مجموعه‌ای از ۳۸ مهارکننده پروتئین ایمنی بدن انسان (HIV-1) که با ساختار مشابه داروی ایندیناویر (Indinavir) ایدز، انجام شد. مقایسه بین انرژی‌های اتصال محاسبه شده و داده‌های تجربی میزان بالایی از همبستگی ( $r^2 = 0.82$ ) را نشان می‌دهد.<sup>۹</sup> مطالعه دیگر توسط Anil C. Nair و همکارانش بر روی مجموعه‌ای از تتراهیدروپیریمیدین-۲-اون (THPs) (tetrahydropyrimidine-2-ones) به عنوان مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1 (HIV-1 PR) با  $r^2 \approx 0.90$  گزارش شد.<sup>۱۰</sup> همچنین Madadi Mahani و همکارانش تجزیه و تحلیل فعالیت ساختاری کمی (QSAR) برای ۳۶ مشتق از دی‌آریل پیریدازین (diarylpyridazine) با ترکیبی از توصیف‌گرهای مولکولی فیزیکوشیمیایی، الکترونیکی و ساختاری به دست آوردند که در میان مدل‌های QSAR به دست آمده، قابل توجه‌ترین پارامتر خطی معادله با ضریب همبستگی  $R^2 = 0.966$  بود.<sup>۱۱</sup> با توجه به دقیق بودن متد QSAR همان‌گونه که گفته شد ما نیز از این روش برای



شکل ۱: ساختار حلقوی اوره

جدول ۱: ساختارهای مشتقات حلقوی اوره درمهارکننده‌های پروتئاز (HIV-1)

No	Molecule	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	1	Methyl	Benzyl
2	2	Ethyle	Benzyl
3	3	n-propyl	Benzyl
4	4	n-butyl	Benzyl
5	5	n-pentyl	Benzyl
6	6	n-hexyle	Benzyl
7	7	2-methoxy ethyl	Benzyl
8	8	2-ethoxy ethyl	Benzyl
9	9	iso-butyl	Benzyl
10	10	iso-pentyl	Benzyl
11	11	iso-hexyle	Benzyl
12	12	Iso-heptyl	Benzyl
13	13	Allyl	Benzyl
14	14	2-methylpropen-3-yl	Benzyl
15	17	Cyclopropyl methyl	Benzyl
16	18	Cyclobutyl methyl	Benzyl
17	19	Cyclopentyl methyl	Benzyl
18	20	Benzyl	Benzyl
19	25	2-fluoro Benzyl	Benzyl
20	26	3-fluoro Benzyl	Benzyl
21	27	4-fluoro Benzyl	Benzyl
22	28	3-chloro benzyl	Benzyl
23	29	4-chloro benzyl	Benzyl
24	30	3-bromo benzyl	Benzyl
25	32	3-methyl benzyl	Benzyl
26	36	3-methoxy benzyl	Benzyl
27	37	3-(hydroxyl methyl)benzyl	Benzyl
28	38	4-hydroxy benzyl	Benzyl
29	39	3-carbomyl benzyl	Benzyl
30	41	2-(ethyl carbomyl) benzyl	Benzyl
31	42	2-(isopropyl carbomyl) benzyl	Benzyl
32	75	Benzyl	Methyl
33	76	Benzyl	4-isopropyl Benzyl
34	78	Benzyl	Iso-butyl
35	80	Benzyl	Cyclohexyl methyl

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ساختار شیمیایی ۴۱ ترکیب از ترکیبات حلقوی اوره توسط نرم‌افزار گوس و یو ۰۵ رسم گردید سپس با نرم‌افزار گوسین ۰۹ ساختارها اَپتیمایز شد و با استفاده از این ساختارهای بهینه توصیف‌گرها توسط نرم‌افزار گوسین ۰۹ و Hyperchem محاسبه گردیدند. بعد مطالعه آماری با استفاده از نرم‌افزار spss جهت به دست آوردن مدل‌ها انجام شد. سپس اعتبارسنجی مدل‌ها صورت گرفت و از این مدل‌ها برای پیش‌گویی PKi استفاده شد. محاسبات انجام شده با سری حالت پایه 6-31G\* و سطح B<sub>3</sub>LYP انجام شد.

## بحث

یکی از توصیف‌گرهای مهم در مدل‌سازی QSAR بار مولیکن به ازای هر اتم در حلقه اصلی می‌باشد. بار مولیکن به ازای اتم‌های کربن (کربن‌های ۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۹)، از فایل خروجی بهینه‌سازی نهایی ترکیبات استخراج و تحت عنوان Mulliken charge و با علامت اختصاری MC در لیست توصیف‌گرها وارد شد. یکی از مسائل مهمی که در بحث داروها مطرح است برهمکنش‌های بین مولکولی می‌باشد. بنابراین با توجه به اینکه پتانسیل الکترواستاتیکی با این برهمکنش‌ها در ارتباط است محاسبه آن و قراردادن در لیست توصیف‌گرها مفید است که این محاسبات نیز با نرم‌افزار گوسین انجام شد. HOMO (High occupied Molecular orbital) ، LUMO (Low anoccupied Molecular orbital) ، Egap (gape Energy) ، در اندرکنش‌های بین مولکولی بسیار مؤثر است و یکی دیگر از پارامترهای مفید در بررسی خواص فیزیکی دارو است که مرتبط با ساختار آن می‌باشد. توصیف‌گر دیگری که در لیست توصیف‌گرها قرار گرفت قطبش‌پذیری بود که می‌تواند بصورت ممان دو قطبی، چهار قطبی و غیره محاسبه شود. در این تحقیق فقط از ممان دو قطبی استفاده گردید. در مدل‌سازی QSAR دسته‌ای از پارامترهای مهم مورد بحث، پارامترهای مربوط به محاسبات NMR می‌باشد. پارامتر جابجایی شیمیایی δ برای کربن و نیتروژن و اکسیژن براساس متد Giau تعیین شد. برای کربن از رفرنس TMS و برای نیتروژن از رفرنس آمونیاک و برای اکسیژن از رفرنس آب

استفاده گردید. محاسبه سطح (surface area) ، حجم (volume) ، انرژی هیدراتاسیون (Hydration Energy) ، انکسار (refractivity) و جرم (Moass) و ضریب تقسیم (artition coefficient) این پارامترها توسط نرم‌افزار Hyperchem اندازه‌گیری شد. محاسبات گرادیان میدان الکتریکی برای کلیه ترکیبات توسط نرم‌افزار گوسین ۰۹ انجام شد و برای دو نیتروژن موجود در حلقه اصلی هر ترکیب گزارش گردید. همچنین پارامتر عدم تقارن و ثابت کوپلاژ نیز برای دو نیتروژن محاسبه گردید. خاصیت فیزیکی مورد پیش‌بینی در مدل‌سازی این تحقیق، فعالیت بیولوژیکی (PK<sub>i</sub>) ساختارهای حلقوی اوره در ترکیبات مهارکننده پروتئاز HIV-1 می‌باشد. مقادیر تجربی فعالیت بیولوژیکی (PK<sub>i</sub>) برای داده‌های مورد نظر جهت مدل‌سازی از رفرنس‌های معتبر استخراج شد. در جمع‌آوری مقادیر تجربی بایستی دقت نمود که تمام آنها تحت شرایط یکسان اندازه‌گیری شده باشد. مقادیر تجربی (PK<sub>i</sub>) مورد استفاده در این تحقیق در جدول (۲) گزارش شده است.

مقادیر توصیف‌گرها به عنوان متغیرهای مستقل و مقدار فعالیت بیولوژیکی بعنوان متغیر وابسته جهت انجام محاسبات آماری آماده است. برای محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS با نسخه ۱۶ استفاده شد. از بین متغیرها، متغیرهایی که همبستگی زیاد با یکدیگر دارند بایستی برخی از آنها حذف شوند زیرا وجود متغیرهای دارای همبستگی بالا باعث اختلال در بوجود آمدن یک مدل خوب می‌شود. که بهترین مدل‌های به دست آمده عبارتند از:

مدل ۱:

$$PK_i = 592/44(\pm 158/21) + 0/62 (\pm 0/11) NMR_3 - 71/49(\pm 18/45) NPA_{14} + 38/94 (\pm 6/59) HE_{12} - 0/83(\pm 0/029) HE F = 28/073 R = 0/888 R^2 = 0/789 R_{adj} = 0/761$$

در این مدل اثر NMR<sub>3</sub> و HE<sub>12</sub> مثبت بوده و اثر NPA<sub>14</sub> و HE

منفی می‌باشد و اثر HE<sub>12</sub> بر PK<sub>i</sub> بیشتر می‌باشد.

مدل ۲:

$$PK_i = 778/22 (\pm 140/60) + 7/31 (\pm 1/94) SA_{12} - 0/13(\pm 0/027) HE_{17} + 0/81(\pm 0/11) NMR_3 - 94/31(\pm 16/50) NPA_{14} + 111/34(\pm 19/93) HE F = 35/255 R = 0/927 R^2 = 0/859 R_{adj} = 0/834$$

جدول ۲: مقادیر فعالیت بیولوژیکی (PK<sub>i</sub>) ساختارهای حلقوی اوره پیش‌بینی شده با استفاده از روش QSAR

No. Train	Molecule	Pred.Train	Exp.
2	2	5.195066	5.24
3	3	7.730013	7
4	4	8.097525	8.097
5	5	8.277712	8.854
6	6	8.019471	8.796
7	7	7.709562	8.337
8	8	6.990917	6.097
9	9	6.403372	5.958
10	10	8.034917	7.3
11	11	8.409375	7.921
12	12	8.013558	8.155
13	13	7.853651	7.523
14	14	7.557652	8.284
15	17	8.145227	8.136
16	18	8.940324	8.677
17	19	8.720113	8.886
18	20	8.747656	8.366
19	25	8.238958	8.523
20	26	7.3571	7.468
21	27	8.625119	8.523
22	28	8.88334	8.854
23	29	8.638772	9.051
24	30	8.743606	8.284
25	32	8.691962	8.854
26	36	8.353389	8.155
27	37	8.389726	8.796
28	38	10.26597	9.854
29	39	9.889187	9.921

$PK_i = 639/079(\pm 141/91) + 11/95(\pm 2/61) SA_{12} + 0/901(\pm 0/106)$   
 $NMR_3 - 100/17(\pm 15/44) NPA_{14} + 157/825(\pm 26/50) HE_{12} -$   
 $0/185(\pm 0/034) HE + 24/40 (\pm 10/002) NPA_{12}$   
 $F=35/387 R=0/940 R^2=0/883 R_{adj}=0/859$   
 $N=41 N_{train}=35 N_{test}=8 Q^2_{LOO}=0/816$

در مدل ۲،  $NMR_3$  و  $SA_{12}$  و  $HE$  اثرات مثبتی دارند و اثر  $HE$  از  
 سایر توصیفگرها بیشتر بوده و  $HE_{12}$  و  $NPA_{14}$  تاثیر منفی بر  $pK_i$   
 دارند.  
 مدل ۳:

جدول ۳: مقادير فعاليت بيولوژيكي ( $PK_i$ ) ساختارهاي حلقوي اوره تست شده با استفاده از روش DFT

Exp.	Pred.Train	Molecule	No. Train
9.237	9.110254	75	32
5.301	5.040078	76	33
8.959	9.120402	78	34
5.77	6.377856	80	35
9.231	9.1854	85	36
5.245	5.3456	86	37
8.964	9.787	90	38
5.75	6.337856	32	39
9.737	9.640254	87	40
5.301	5.077078	88	41

در مدل ۳،  $NMR_3$  و  $SA_{12}$  و  $HE$  اثرات مثبتی دارند و اثر  $HE_{12}$  از ساير توصيفگرها بيشتر بوده و  $HE$  و  $NPA_{14}$  تاثير منفي بر  $pK_i$  دارند.  $R^2$  به عنوان مجذور ضريب همبستگي در اين معادله می باشد.  $Q^2_{LOO}$  ضرايب اعتبارسنجي در اين مدل می باشند.  $F$  نشان دهنده تصادفی بودن اعداد می باشد که هرچه مقدار آن بالا باشد احتمال اين که اعداد به دست آمده تصادفی نباشد زيادتر است. متغيرها هريك با علامتی مشخص شده اند که در جدول ۳ آمده است. در مرحله ارزيابی مدل ها پس از اين که بهترين مدل ها به دست آمد يك سری تست هايی انجام شد.

در ارزيابی مدل ها، پس از اين که بهترين مدل ها به دست آمد. يك سری تست انجام شد. در اين تست، فايل اکسلي که از توصيفگرها با نرم افزار گوسين استخراج شد و با آن مدل سازی انجام شد، آن قدر جای ترکيبات جابجا شد، به طوری که مقادير

تجربى هر ساختار در مقابل خودش قرار نگرفت، اين کار ۱۰ بار انجام شد و هر بار ضريب همبستگي و مجذور ضريب همبستگي گزارش شد، مقادير اين دو پارامتر بايد کمتر از ۰/۵ باشد. که داده ها در جدول (۴) آمده است.

از آنجا که هر چه وابستگي بين توصيفگرها در مدل کمتر باشد، مدل به دست آمده قابل اطمینان تر است لذا برای ارزيابی مدل، تست ضريب همبستگي موجود بين متغيرها نیز انجام شد. وابستگي بين الکترون ها در محدوده بين ۰-۱ نشان داده شد. عدد به دست آمده بايد کمتر از ۰/۹ باشد. داده ها در جدول ۵ آمده است.

در ادامه نمودارهای مقادير فعاليت بيولوژيكي ( $PK_i$ ) رسم شد که همبستگي خوبی بين مقادير تجربی و پیش بينی شده دیده می شود (نمودار ۱). بررسی نتایج مذکور مبین توانایی و قدرت پیش بينی مدل QSAR ایجاد شده می باشد.

جدول ۴: تست احتمال همبستگي برای معادله با متد B3lyp

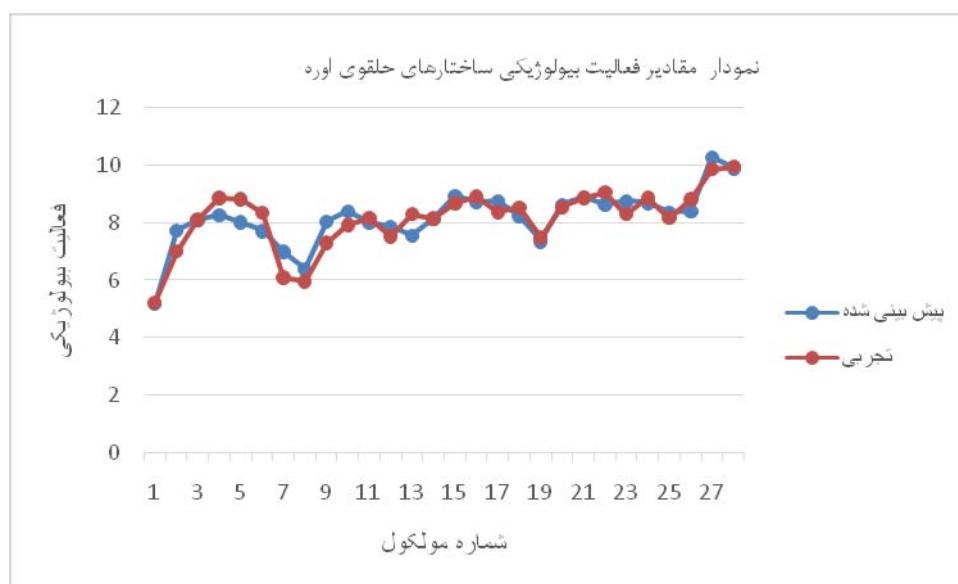
No	$Q^2$	$R^2$
1	0.021504	0.395541
2	0.004765	0.190643
3	0.130978	0.12377
4	0.01081	0.302948
5	0.164943	0.152446
6	0.002164	0.259244
7	0.030172	0.19995
8	0.062155	0.241441

جدول ۵: تست ضریب همبستگی موجود بین متغیرها با متد B3lyp

	$NPA_{12}$	$SA_{12}$	$NPA_{14}$	HE	$HE_{12}$	$NMR_3$
•	0	0	0	0	0	$NMR_3$
•	0	0	0	0	1	$HE_{12}$
•	0	0	0	1	-0.32291	HE
•	0	1	-0.2212	-0.2212	0.27414	$NPA_{14}$
•	1	-0.40765	-0.02723	-0.02723	0.054612	$SA_{12}$
۱	-0.15263	0.066593	0.247026	0.247026	0.138184	$NPA_{12}$

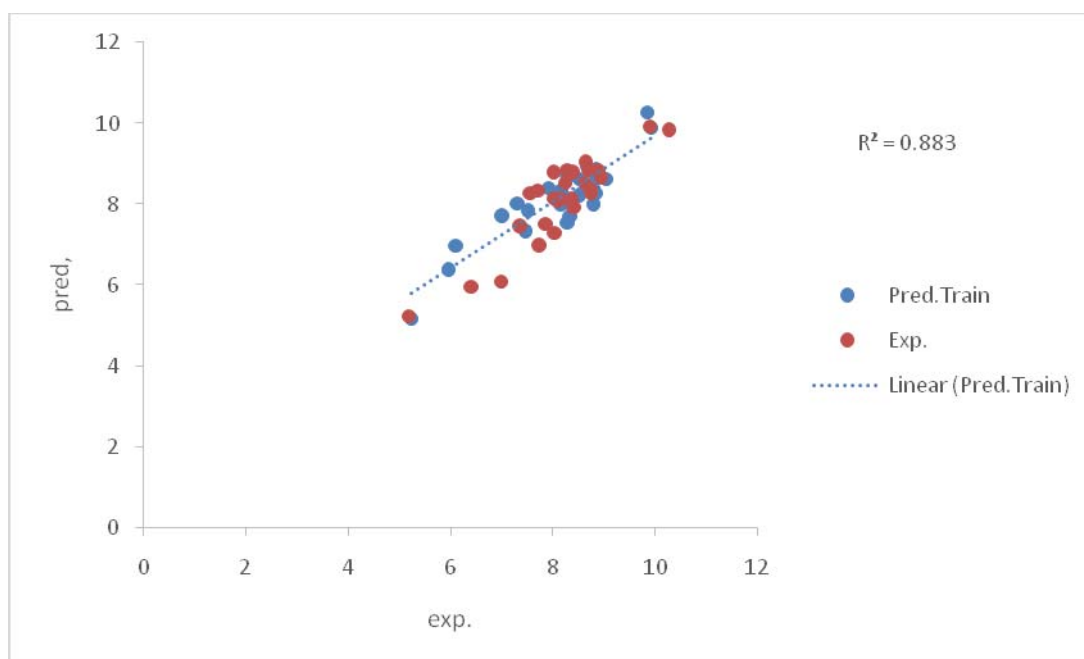
این ناحیه به عنوان داده پرت محسوب می‌شوند. که نمودار (۲) نشان دهنده این است که غیر از دو مولکول سایر مولکول‌ها در دامنه کاربرد مدل واقع شده اند.

نکته مهم دیگر در ارزیابی مدل QSAR بررسی دامنه کاربرد آن است. تمام مولکول‌های محصور بین محور عمودی و خط رسم شده در دامنه کاربرد مدل QSAR هستند و مولکول‌های خارج از



نمودار ۱: مربوط به مقادیر فعالیت بیولوژیکی ( $PK_i$ ) مقادیر تجربی بر حسب پیش‌بینی شده با روش DFT





نمودار ۲: مربوط به مقادیر فعالیت بیولوژیکی ( $PK_i$ ) مقادیر تجربی بر حسب پیش‌بینی شده با متد B3lyp

## نتیجه‌گیری

خواص کاتالیست‌ها ارائه نمود. این مدل‌ها از اعتبار بالایی برخوردار می‌باشند و نتایج حاصل از مدل‌ها با نتایج تجربی همخوانی دارد. همچنین نتایج مدل نشان می‌دهد یافتن توصیف‌گرهای مهمی که بر روی فعالیت بیولوژیکی موثرند اطلاعات باارزشی در طراحی دارو به ما خواهد داد.

در این تحقیق به مطالعه QSAR یک سری ترکیبات مهارکننده پروتئاز HIV-1 پرداخته شد که طبق نتایج به‌دست‌آمده، مدل QSAR، مدلی مناسب برای پیش‌بینی فعالیت بازدارندگی ترکیبات می‌باشد. شایان ذکر است که با استفاده از شیمی محاسباتی می‌توان خواص کاتالیست‌ها را پیش‌بینی کرد. می‌توان مدل‌هایی جهت پیش‌بینی

## References

1. J. Swan, N. Evans, HIV/AIDS Training for Washington Healthcare Professionals. (7 CH) 2017.
2. Z. Bayat, A.R. Yassavoli, The structure—bioresponse relationships studies of nucleoside derivatives conjugated with the 1-adamantane moiety. Russian Journal of Physical Chemistry 2012;A 86: 210-214.
3. W. Schaal, Computational studies of hiv-1 protease inhibitors. Acta Universitatis Upsaliensis. 2002.
4. M. Fernández, J. Caballero, Modeling of activity of cyclic urea HIV-1 protease inhibitors using regularized-artificial neural networks. Bioorganic & medicinal chemistry. 2006; 14: 280-294.
5. K.K. Sahu, V. Ravichandran, P. Jainb, S. Sharma, V. Mourya, R. Agrawal, QSAR analysis of chicoric acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. Acta Chimica Slovenica. 2008;55:138.
6. L. Fabry-Asztalos, R.z. Andonie, C.J. Collar, S. Abdul-Wahid, N. Salim, A genetic algorithm optimized fuzzy neural network analysis of the affinity of inhibitors for HIV-1 protease. Bioorganic & medicinal chemistry. 2008;16:2903-2911.
7. J. Ghasemi, S. Saaidpour, Quantitative structure–property relationship study of n-octanol–water partition coefficients of some of diverse drugs using multiple linear regression. analytica chimica acta. 2007;604:99-106.

8. D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons 2004.
9. P.R. Jayatilleke, A.C. Nair, R. Zauhar, W.J. Welsh, Computational Studies on HIV-1 Protease Inhibitors: Influence of Calculated Inhibitor- Enzyme Binding Affinities on the Statistical Quality of 3D-QSAR CoMFA Models. Journal of medicinal chemistry 2000;43:4446-4451.
10. A.C. Nair, P. Jayatilleke, X. Wang, S. Miertus, W.J. Welsh, Computational studies on tetrahydropyrimidine-2-one HIV-1 protease inhibitors: improving three-dimensional quantitative structure- activity relationship comparative molecular field analysis models by inclusion of calculated inhibitor-and receptor-based properties. Journal of medicinal chemistry 2002;45:973-983.
11. F.S. N. Madadi Mahani QSAR Study of Diarylpyridazine Derivatives as Anti-HIV Agents Using Density Functional Theory. International Journal of Science and Research (IJSR) 2014;3:2628-2633.

**Zakiyeh Bayat, Samaneh  
Mohamad Ebrahimzadeh  
Sepasgozar**

Department of Chemistry,  
Quchan Branch, Islamic Azad  
University, Quchan, Iran

## A QSAR Study of HIV Protease Inhibitors Using Computational Descriptors to Prediction of pki of Cycle Derivatives of Urea

Received: 7 Apr. 2018 ; Accepted: 18 Feb. 2019

### Abstract

Preventing and reducing the spread of HIV (HIV) has always been a concern in medical science. One of the most common ways to control the virus is using enzyme-blocking drugs. In this study, we attempted to predict the biological activity (PKi) of organic urea derivatives in protease inhibitor compounds using molecular modeling using QSAR (Quantitative Structure Activity Relation), which is the basis of quantitative study of the structure between And there is activity. Models were presented. In this study, the chemical structure of 41 compounds was optimized by Gaussian 09 software and other properties (descriptors) were obtained using software. The level used in B<sub>3</sub>LYP calculations and ground state series was 6-31G \*. Validation tests were then performed on the obtained models. The results of the statistical data were acceptable. Given the effective variables in the models, it predicts biological activity and invokes appropriate drug design.

**Key words:** *Protease inhibitor, QSAR; Pki\_HIV, Computational*

**\*Corresponding Author:**  
Department of chemistry,  
Quchan Branch, Islamic Azad  
University, Quchan, Iran

Tel: 0915-1811750  
E-mail: z.bayat@gmail.com