



مطالعه کیوسار مشتقات کومارین به عنوان عوامل ضد بیماری آلزایمر

شريعه حسینی: دانشیار، گروه شیمی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

اصغر داود: استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

الهام عسکری زاده: استادیار، گروه شیمی کاربردی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

سارا یغمایی: دانشجو، گروه شیمی دارویی، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

کومارین،
فعالیت ضدآلزایمر،
نظریه تابعیت چگالی،
کیوسار

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین علل از دست دادن عملکرد ذهنی است که به صورت کلی و با عنوان دمانش شناخته می‌شود. این بیماری تقریباً ۲ درصد را در کشورهای در حال توسعه درگیر می‌کند. با توجه به خاصیت ضد آلزایمری کومارین و مشتقات آن در این تحقیق از مشتقات کومارین استفاده شده است.

روش کار: با استفاده از نرم افزار گوسمین و روش محاسباتی DFT/B3LYP و مجموعه پایه ۶-31G(d) ترکیب از مشتقات کومارین اپتیمایز شده و توصیفگرهای کوانتمی بدست آمده است، همچنین با استفاده از نرم افزار دراگون سایر تو صیفگرهای تعیین شدند. برای بررسی ارتباط این تو صیفگرها با فعالیت این دسته از ترکیبات از روش همبستگی خطی MLR استفاده شد.

یافته‌ها: معادله کیوسار با ضریب تعیین و همبستگی $R^2 = 0.95$ و $R = 0.9$ برای این دسته از ترکیبات بدست آمد. همچنین $Q^2 = 0.83$ و $RMSE = 0.81$ تاییدی بر قابل قبول بودن مدل بدست آمده می‌باشد.

نتیجه‌گیری: معادله بدست آمده نشان می‌دهد فعالیت این ترکیبات با ضرایب منفی Jhetp, nCbH, RDF065m و RDF065n ارتباط دارد، به این معنی که با افزایش مقادیر این تو صیفگرها مقدار فعالیت کاهش می‌یابد. از طرفی فعالیت مهارکنندگی این ترکیبات با ضریب مثبت $nR = Ct$ و SPH بستگی داشته، یعنی با افزایش این مقدار، فعالیت این ترکیبات نیز افزایش می‌یابد، همچنین همبستگی خوبی بین مقادیر فعالیت تجربی و پیش‌بینی شده بدست آمد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Hosseini S, Davood A, Askarizadeh E, Yaghmei S. The QSAR Study of Coumarin Derivatives as Anti Alzheimer Agents. Razi J Med Sci. 2024(8 Jun);31.44.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

* انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.



Original Article

The QSAR Study of Coumarin Derivatives as Anti Alzheimer Agents

Sharieh Hosseini: Associate Professor, Department of Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding Author) shariehhosseini@yahoo.com

Aghar Davood: Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences Tehran Medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Elham Askarizadeh: Assistant Professor, Department of Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Sara Yaghmei: Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Alzheimer's disease is one of the most common causes of loss of mental function, which is generally known as dementia (1). Alzheimer's disease affects almost two percent of people in developing countries (2).

The risk of developing the disease increases with age. Alzheimer's disease and its consequences are the Greatest Health Crisis of the 21st Century. Coumarin and its derivatives are one of the most abundant natural compounds in plants. This compound is a heterocyclic oxygen that is known as the parent chemical structure for a class of phytochemicals naturally found in several plant species. These compounds have been used as anticoagulant, antibacterial, anti-osteoporosis and antiasthmatic (6). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) is widely used in drug design processes to improve the therapeutic indicators of designed compounds. QSAR models are mathematical equations written based on the relationship between the chemical structure of compounds and their biological activity (7). These equations use different descriptors; these descriptors are divided into different groups such as structural, geometric, spatial, quantum, and the like and are obtained by experimental and computational methods. Due to the time-consuming and costly experimental methods, computational methods are preferred (8). Density functional theory has been one of the most popular methods of solid-state physics since 1970. Though it was not until 1990, when the considered approximations, in theory, were revised, and a better model for exchange interactions was proposed, it was not considered an exact method in quantum chemistry.

Methods: Due to the anti-Alzheimer's property of coumarin and its derivatives, In this research, 44 coumarin derivatives have been selected that were previously synthesized and their experimental activity was measured. All of compounds optimized and their quantum descriptors have been obtained using Gaussian software and computational DFTmethod and basis set 6-31G (d), other descriptors were also determined using Dragon software.

At first, using IBMSPSS20 software and stepwise multiple linear regression method, the samples were randomly divided into training series (33 molecules) and prediction series (11 molecules). 75% of the samples were considered training and 25% of them as a test, and this ratio was repeated three times to get the best correlation. The training series was used to create a suitable model, and the prediction series was used to evaluate the model. The most important part of creating an efficient model is the selection of appropriate descriptors. After calculating different descriptors, they are selected as suitable descriptors to build the model. In this study, the stepwise method (SW) was used to select the most appropriate descriptors. In a stepwise method by examining all descriptors, the selection process continues until a model with a high correlation coefficient is obtained. Using the stepwise method from among 95 descriptors, six descriptors were selected as the most suitable and were modeled by the MLR method. After selecting the most suitable

Keywords

Coumarins,

QSAR,

Anti Alzheimer activity,

Density functional theory

Received: 30/12/2023

Published: 08/06/2024

descriptors, the relationship between the selected descriptors and the activity of the drug compounds was established by a stepwise incremental method. To check the accuracy and validity of the model, internal and cross-validation methods were used. Internal validation is related to the statistical parameters of the training category, one of these parameters is R or the correlation coefficient. An acceptable equation has a correlation coefficient value greater than 0.6. The reported values for R^2 are between 0 and 1. $R^2=0$ means no correlation between the activity and the selected variable, and $R^2=1$ means a very good correlation. Increasing the number of parameters in an equation R^2 cannot show the correlation value correctly. For this reason, in an equation with several parameters, R^2_{adj} is a more accurate scale for expressing correlation. The closer this value is to one, the stronger the linear relationship between the dependent and independent variable. Cross-validation was used to predict the properties of the compounds that were not included in the new model.

Results: The final evaluation of the model is done by external validation, which indicates how much predictive ability the QSAR model has for the compounds outside the model. For the QSAR equation $R^2=0.89665$ and $R=0.94691$ were obtained. Also, $MSE=0.51397$ and $RMSEP=0.81297$ and $Q^2=0.83216$ are a confirmation of the acceptability of the obtained model. The obtained equation shows that the activity of these compounds is related to the negative coefficients of $RDF065m$, $nCbH$, $Jhetp$, which means that by increasing the values of these descriptors, the amount of activity decreases.. On the other hand, the activity of these compounds depends on the positive coefficient of $nR=Ct$ and SPH that means by increasing this value, the activity of these compounds also increases. By placing the effective descriptors, the anti-Alzheimer activity values of these compounds were predicted. The comparison of these values with the obtained experimental activities shows an acceptable correlation between the values of experimental and predicted activity. To investigate how much the increase or decrease of the selected descriptors affects the desired activity, a graph of the average effect of the descriptors has been drawn. The y-axis represents the standardized coefficients, and the x-axis represents the selected descriptor using the SW-MLR method. According to this chart, the $Jhetp$ has the most negative, and the $nR=Ct$ descriptor has the most positive effect. In this chart, the descriptors drawn above the chart mean that the amount of activity increases with increasing the value of the descriptor, and for those drawn at the bottom of the chart, the amount of activity decreases as they increase. The evaluation of the domain of application shows that there is no systematic error in the obtained model, and it also shows the efficiency of the model for predicting behavior in experimental methods.

Conclusion: According to the examination of the results presented above, it can be generally concluded that according to the predicted activity values in Table 3, compounds 36 and 37 have the most activity and compounds 21 and 15 have the least anti-Alzheimer activity. The obtained model helps to design new drugs with more activity in the future based on the factors affecting the activity obtained from the QSAR equation. Since computational methods are faster and more accessible than experimental methods, it can be less predicted the necessary structures to design effective drugs.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Hosseini S, Davood A, Askarizadeh E, Yaghmei S. The QSAR Study of Coumarin Derivatives as Anti Alzheimer Agents. Razi J Med Sci. 2024(8 Jun);31:44.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

است. مدل سازی مولکولی با فراهم آوردن یک دید مولکولی از ساختار و دینامیک مولکولی مواد، ما را در درک بهتر ارتباط بین ساختار مولکولی و خواص نهایی کمک می‌کند^(۴). آرمایشات معمول اطلاعاتی راجع به پدیده‌ها و فرایندهای مولکولی برای ما فراهم نمی‌آورند و همچنین شبیه سازی‌ها و آزمایش‌ها می‌توانند به کمک یکدیگر موجب درک مفاهیم جدیدی در خواص مواد شوند. از طرف دیگر مدل سازی مولکولی امکان پیش‌بینی خواص موادی را فراهم می‌آورد، که هنوز سنتر نشده‌اند یا اندازه‌گیری خواص آنها با مشکلاتی همراه است یا اینکه اطلاعات چندانی در مورد آنها وجود ندارد^(۵). طراحی، توسعه، و تجاری کردن یک دارو، فرآیندی پیچیده، وقت‌گیر و هزینه بر است. به دلایل مذکور، هر وسیله یا روشی که سرعت و بازده هر مرحله از فرآیند کشف دارو را افزایش دهد مطلوب است. در علم شیمی دارویی، فعالیت بیولوژیکی مانند ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی و خواص شیمیایی ترکیبات آلی به ساختار مولکولی آنها وابسته است، طراحی دارو به کمک کامپیوتر بر اساس روش‌های کمی ساختار-فعالیت یکی از ابزارهایی است که می‌تواند سرعت و بازده فرآیند کشف دارو را افزایش دهد^(۶). رابطه کمی ساختار-فعالیت (Quantitative structure-activity relationship) یا همان کیوسار (QSAR) به طور گستردگی در پرسه‌های طراحی دارو به منظور بهبود شاخص‌های درمانی ترکیبات طراحی شده، استفاده می‌شود. مدل سازی QSAR یک پیش‌بینی و تشخیص است که برای یافتن ارتباط بین ساختارهای شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی بر اساس معادلات ریاضی و روابط آماری استفاده می‌شود^(۷) و در تلاش برای برآوردن نیاز و تمایل شیمیدانان دارویی برای پیش‌بینی پاسخ بیولوژیکی ترکیبات تازه مهندسی شده یا توسعه نیافته تکامل یافته است^(۸).

هدف از این تحقیق، مطالعه‌ی رابطه کمی ساختار-فعالیت ۴۴ ترکیب از مشتقات کومارین با استفاده از توصیفگرهای مختلف و روش رگرسیون خطی چندگانه گام به گام توسط نرم افزار SPSS به منظور پیش‌بینی فعالیت مهارکنندگی آنها در برابر آنزیم MAO_B می‌باشد.

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer disease) یک نمونه اختلال پیشرونده‌ی عصبی است که به صورت زوال عقل، اختلال شناختی و از دست دادن حافظه نقش بازی می‌کند^(۱). در سال‌های اخیر مونوآمین اکسیدازها (MAOs) آنزیم‌های مهم در گیر در سوت و ساز نوروترنسミتر مونوآمین و استرس اکسیداتیو توجه زیادی را برای نقش بالقوه خود در درمان الزایمر دریافت کرده‌اند. MAO‌ها دی نوکلئوتید آدنین فلاوبینی هستند که حاوی آنزیم‌های مسئول دامین‌سیون اکسیداتیو از آمین‌های مختلف بیوژنیک و غذایی می‌باشند (Monoamine Oxidase type B Inhibitor) MAO_B یکی از ایزوفرم‌های آنزیمی است که به دامین‌سیون بتا فنتیل آمین و بنزیل آمین سرتمه می‌بخشد. مهارکننده‌های MAO_B برای درمان بیماری‌های عصبی استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که بیان MAO_B در بافت‌های عصبی چهار برابر در سالمندی افزایش می‌یابد و فعالیت آن در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر میزان مصرف انتقال دهنده‌های عصبی و آسیب نورونی را افزایش می‌دهد^(۲، ۳). در همین حال، شواهد نشان داده است که MAO_B می‌تواند به میزان قابل توجهی حافظه یادگیری در مدل‌های حیوانی را با توجه به مهار استرس اکسیداتیو در آلزایمر بهبود بخشد. به طور کلی این شواهد نشان میدهد که MAO_B پتانسیل زیادی برای درمان آلزایمر دارد. عدم ثبات و توازن یون فلزی در مغز یکی از مهمترین نشانه‌های آلزایمر است که مربوط به شکل گیری پلاک‌های آمیلؤید و پیچ خورده‌گی نوروفیبریلاری (neurofibrillary) می‌شود^(۱). بنابراین ایجاد کمپلکس از یون‌های فلزی به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای درمان آلزایمر با تعديل سطح بیومتال‌ها در مغز ارائه شده است. از نظر اهمیت MAO_B و بیومتال‌ها و استرس اکسیداتیو در درمان آلزایمر، به طراحی (MTDLs) با مهار MAO_B، شلات آهن و توانایی آنتی اکسیدان در سال‌های اخیر توجه زیادی شده است. بسیاری از ترکیبات توانایی کارآمد شلات یون آهن و فعالیت مطلوب مهار MAO_B را نشان داده اند. یکی از این ترکیبات کومارین است، محققان نشان داده اند که کومارین یکی از مهم‌ترین داربست‌های MAO_B

کننده‌های مناسب است. در این مطالعه تو صیف‌گرهای موردنظر با استفاده از خروجی گو سین و نرم افزار دراگون بدست امده و پس از بررسی همبستگی بین متغیرها ۴۵۱ توصیفگر به منظور بدست آمدن معادله کیوسار وارد محاسبات شدند. توصیف‌گرهای کوانتمومی که از خروجی گو سین بدست امده شامل انرژی کل گرمایی، انرژی الکترونی، آنتالپی، انتروپی، انرژی آزاد گیس، ممان دو قطبی، انرژی بالاترین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO)، انرژی پایین ترین اربیتال اشغال نشده (LUMO)، گپ انرژی، قطبش پذیری، الکترونگاتیوی (%)، سختی (n)، الکترون دوستی (ω) و (۱۳). توصیف گرهای نرم افزار دراگون شامل انواع توصیف‌گرهای یک بعدی، دو بعدی و سه بعدی در نظر گرفته شدند.

مدلسازی: پس از انتخاب مناسب ترین توصیف‌کننده‌ها توسط روش افزایش مرحله‌ای برقراری ارتباط مناسب بین تو صیف‌کننده‌های منتخب و فعالیت ترکیبات دارویی صورت گرفت. مدل‌سازی بروی گروه آموزش به روش رگرسیون خطی چندگانه گام به گام انجام شد (۱۲).

این روش به کمک نرم افزار اس پی اس بر روی گروه آموزش پیاده شد و از میان ۴۵۱ توصیفگر موجود، آنهایی که بیشترین میزان² R را داشتند انتخاب شدند. به این ترتیب چندین معادله به دست امده که با توجه به تعداد مولکول‌ها و تعداد توصیف‌گرهای انتخابی و همچنین پایین بودن میزان خطای آن‌ها انتخاب مدل مناسب صورت گرفت. برای بررسی دقت و صحت مدل از روش اعتبارسنجی داخلی و متنقطع استفاده شد. اعتبار سنجی داخلی مربوط به پارامترهای آماری دسته آموزش است که یکی از این پارامترها R_i یا ضریب همبستگی می‌باشد.

ساده‌ترین راه برای بررسی میزان همبستگی دو یا چند متغیر محسوبه ضریب همبستگی است. ضریب تعیین یا R² یک شاخص برای بیان دقت خط رگرسیون بدست امده می‌باشد و نشان دهنده نسبت تغییرات متغیر وابسته تو سط متغیر مستقل است. یک معادله قابل قبول مقدار ضریب همبستگی بیشتر از ۰/۶ را دارد.

روش کار

انتخاب داده‌ها: اولین قدم در مدل‌سازی QSAR انتخاب و جمع آوری مجموعه‌ای از داده‌ها شامل مولکولهایی با مکانیسم مهار کنندگی مشابه و فعالیت مشخص می‌باشد.

در انتخاب دیتا است باید توجه کرد که فعالیت ترکیبات مورد نظر به دقت اندازه گیری شده باشد. در این پژوهش ۴۴ مشتق جدید کورکومین با فعالیت بازدارنده‌گی آنزیم MAO_B از مقالات معتبر انتخاب شد (۱، ۹، ۱۰). فعالیت مهارکنندگی ترکیبات فوق با IC50 نمایش داده می‌شود. IC50 غلطی از ترکیبات است که باعث اثر بازدارنده‌گی ۵۰ درصد از آنزیم MAO_B می‌شود که در واقع معیاری از فعالیت ترکیبات می‌باشد. اما در این مطالعه از معیار pIC50 استفاده شده است که این معیار با فرمول منفی لگاریتم ۵۰ محسوبه می‌شود. علت استفاده از pIC50، پراکندگی مقادیر IC50 ترکیبات می‌باشد. برای رسم ساختارها از نرم افزار گوس ویو ۰۶ و بارعايت ساختارفضايي استفاده شد (۱۱).

پس از رسم ساختارها، با استفاده از نرم افزار گو سین ۰۹ (۱۱) کلیه ساختارهای بهینه و در مرحله بعد مرکانس انها نیز محسوبه شد. بهینه سازی باروش نظریه تابعیت چگالی (DFT) Density Functional Theory و تابع ترکیبی B3LYP و مجموعه پایه ۶-31G(d) با انجام شد. منظور از بهینه کردن ترکیبات بدست اوردن پایدارترین حالت ساختار است. استفاده از دستور فرکانس، علاوه بر کمک به محسوبه توصیفگرهای ترمودینامیکی، برای اطمینان از صحبت بهینه سازی ترکیبات و عدم تشکیل حالت گذار می‌باشد. داده‌ها بصورت تصادفی به دو دسته آموزش و آزمون تقسیم شده است. وظیفه دسته آموزش تهییه مدل کیوسار با استفاده از روش رگرسیون خطی چندگانه گام به گام و دسته آزمون پیش‌بینی و اعتبارسنجی خارجی می‌باشد. این کار ۳ بار بصورت تصادفی انجام شده است تا بهترین همبستگی بدست آید.

انتخاب توصیف‌گرهای مولکولی مناسب: مهمترین بخش در ایجاد یک مدل کار آمد، انتخاب توصیف

یافته‌ها

مدل کیوسار: بین تو صیف کننده‌ها و فعالیت‌های بازدارندگی مشتقات کومارین برای سری آموزش با استفاده از روش همبستگی خطی چندگانه رابطه زیر به عنوان بهترین مدل خطی بدست آمد:

$$\text{pIC50} = 12.601 - 5.473 * \text{Jhetp} - 0.245 * \text{RDF065m} + 1.028 * \text{nR} - \text{Ct} - 0.389 * \text{nCbH} + 5.573 * \text{SPH} \quad (1)$$

طبق معادله به دست آمده فعالیت مهارکننده‌گی ترکیبات موربررسی به ۵ تو صیفگر وابسته است. معادله بدست آمده نشان می‌دهد فعالیت این ترکیبات با ضریب منفی $n\text{CbH}$, Jhetp , RDF065m ارتباط دارد، به این معنی که با افزایش مقادیر این تو صیف گره‌ها مقدار فعالیت مهارکننده‌گی کاهش می‌یابد. از طرفی فعالیت این ترکیبات با ضرایب مثبت $n\text{R} = \text{Ct}$, SPH بستگی داشته، یعنی با افزایش انها، فعالیت این ترکیبات نیز افزایش می‌یابد. در جدول ۱ پارامترهای آماری برای معادله کیوسار به دست آمده نشان داده شده است.

با توجه به جدول ۲، پارامترهای آماری R^2_{test} , R^2 , RMSE , Q^2 , MSE برای انتخاب بهترین مدل استفاده شدند. در مدل بدست آمده $R^2 = 0.90$ و با توجه به بالا بودن مقدار F ، مدل بدست آمده یک مدل قابل قبول می‌باشد. همچنین پارامترهای RMSE و Q^2 و R^2_{test} جهت نشان دادن اعتبار مدل بدست آمده و همچنین قدرت پیش‌بینی مدل محاسبه شدند. مقدار $Q^2 = 0.83$ که بالاتر از 0.5 است نشان می‌دهد مدل بدست آمده از اعتبار خوبی برخوردار است. برای قدرت پیش‌بینی مدل از ترکیبات گروه ازمون استفاده شد و میزان R^2 این ترکیبات 0.59 محاسبه شد که نشان دهنده توانایی خوب مدل در پیش‌بینی قدرت اثر ترکیبات است. جدول ۲ متغیرهای موثر در معادله

هر چقدر این مقدار به یک نزدیکتر باشد رابطه‌ی خطی بین متغیر وابسته و مستقل قوی‌تر است (۱۳). روش اعتبار سنجی متقاطع عمده‌تا به عنوان یک روش اعتبار سنجی درونی محسوب می‌شود. این روش یک مدل جدید را با استفاده از دسته‌های کاهش یافته از دیتاهای تحلیل می‌کند و برای پیشگویی خواص ترکیباتی که وارد مدل جدید نشده‌اند مورد استفاده قرار می‌گیرد. روند تا جایی ادا مه می‌یابد که همه ترکیبات محدود یک بار پیشگویی شوند. در این مرحله از تحقیق، روش Leave one out به کار گرفته شد. در این روش میزان اعتبار و دقت مدل با استفاده از Q^2_{LOO} , مشخص می‌شود. در این روش میزان اعتبار و دقت مدل بالاستفاده از Q^2_{LOO} , مشخص می‌شود ارزیابی نهایی مدل به وسیله اعتبار سنجی خارجی صورت می‌گیرد که مشخص می‌کند مدل کیوسار به دست آمده برای ترکیبات خارج از مدل تا چه حد توانایی پیش‌گویی دارد. این مرحله بر روی ۱۱ ترکیب موجود در دسته آزمون که طی مرحله جداسازی به صورت تصادفی انتخاب شده‌اند انجام گرفته است. به این ترتیب میزان فعالیت ترکیبات بدون انجام فرایندهای ازمایشگاهی تخمین زده می‌شود که این مقادیر با میزان فعالیتهای به دست آمده از محاسبات ازمایشگاهی مقایسه می‌گردند. R^2_{Test} باید مقادیری بیش از 0.6 را به خود اختصاص دهد تا نشان دهنده قدرت کافی و مطلوب مدل کیوسار به دست آمده باشد یکی دیگر از پارامترها برای محاسبه قدرت پیش‌گویی مدل بدست آمده در اعتبار سنجی خارجی، محاسبه Root mean square error of (prediction) است.

جدول ۱- پارامترهای آماری محاسبه شده برای مدل بدست آمده

Train				Test			Q 2 LOO
R	R^2	F	SEE	R^2	RMSEP		
0.95	0.90	46/85	0.51	0.70	0.81		0.83

جدول ۲ - مقایسه مقادیر PIC50 تجربی و محاسبه شده به همراه توصیفگرهای مناسب

Name	Status	Jhetp	RDF065m	nR=Ct	nCbH	SPH	PIC50 تجربی	PIC50 پیش بینی شده
۱	train	۴۵۵.۱	۶۵۳.۷	۱	۳	۷۶۴.۰	۰.۳.۷	۸۸.۶
۲	train	۱۱۶.۱	۸۱۱.۱۰	۱	۸	۸۷۹.۰	۴۷.۶	۳۶.۶
۳	train	۱۲۹.۱	۹۶۶.۸	۱	۸	۸۴۱.۰	۸۹.۶	۸۳.۶
۴	train	۱۱۵.۱	۳۸۸.۹	۱	۸	۸۹۸.۰	۵۳.۶	۸۴.۶
۶	train	۱۱۲.۱	۶۶۷.۱۱	۱	۷	۸۴۰.	۸۹.۶	۶۴.۶
۷	train	۱۱.۱	۷۷۶.۱۰	۱	۷	۸۰۸.۰	۵۷.۶	۶۹.۶
۱۰	train	۱۰۶.۱	۷۰۵.۱۰	۱	۷	۷۹۲.۰	۷۸.۶	۶۴.۶
۱۲	train	۰۹۷.۱	۵۲۱.۱۱	۱	۶	۷۹۴.۰	۶۵.۶	۸۹.۶
۱۴	train	۸۴۸.۱	-۰۷۷.۱۱	۱	۶	۹۶۲.۰	۶۸.۳	۸۳.۳
۱۵	train	۸۲۶.۱	۲۱۱.۱۲	۱	۶	۹۶۲.۰	۱۸.۴	۶۷.۳
۱۶	train	۷۱۵.۱	۹۴۹.۱۴	۱	۵	۹۳۷.۰	۱۹.۴	۸۰.۳
۱۷	train	۷۵۲.۱	۶۷۸.۱۱	۱	۷	۹۶۲.۰	۲۹.۳	۸۲.۳
۱۹	train	۷۹۶.۱	-۰۸۳.۱۲	۱	۶	۹۵۶.۰	۶۳.۳	۸۳.۳
۲۰	train	۸۷۳.۱	-۳۷.۹	۱	۶	۹۵۸.۰	۵۶.۴	۱۲.۴
۲۱	train	۹۴۴.۱	۸۷۲.۸	۱	۵	۸۷۳.۰	۴۸.۳	۵۳.۳
۲۲	train	-۰۱۶.۲	۹.۰۱۲	-	۴	۱	۹۲.۴	۵۸.۵
۲۳	train	۱۹۸.۱	۸۷۲.۳	-	۸	۹۳۴.۰	۲۶.۷	۱۸.۷
۲۵	train	۳۷۲.۱	-۶۲.۴	-	۸	۷۱۹.۰	۶۷.۵	۹۹.۴
۲۷	train	۲۷۷.۱	۸۴۹.۴	-	۷	۷۵۶.۰	۶۹.۵	۹۱.۵
۲۸	train	۲۴۶.۱	۸۲۱.۳	۱	۸	۷۶۳.۰	۷۴.۷	۰۱.۷
۳۰	train	۲۶۹.۱	۲۶۴.۶	۱	۸	۷۵۸.۰	۸۶.۵	۲۶.۶
۳۱	train	۲۲۶.۱	۶۵۰.۳	-	۸	۷۳۹.۰	۸.۵	۰.۶.۶
۳۲	train	۲۹۳.۱	۲۶۶.۵	۲	۸	۷۹۲.۰	۳۶.۸	۵۹.۷
۳۳	train	۴۵.۱	۷۸۷.۳	۲	۸	۸۲۶.۰	۷۹.۶	۲۸.۷
۳۴	train	۲۲۴.۱	۹۸۸.۵	۲	۸	۸۵۶.۰	۲۵.۸	۰.۹.۸
۳۵	train	۳۲.۱	۴۵۱.۶	۲	۸	۷۸۴.۰	۴۹.۶	۱۱.۷
۳۶	train	۱۵۲.۱	۴۶۲.۴	۲	۸	۸۰۲.۰	۴۶.۸	۶۲.۸
۳۸	train	۴۸۵.۱	۴۷۸.۵	۲	۸	۸۲۷.۰	۷۲.۶	۶۸.۶
۳۹	train	۵۳۴.۱	۵۴۱.۸	۲	۸	۷۸۸.۰	۲۸.۵	۴۵.۵
۴۰	train	۴۷۵.۱	۶۹۶.۱۳	۲	۷	۸۱۴.۰	۷۷.۴	۱۶.۵
۴۱	train	۷۵.۱	۲۰۷.۲	۲	۸	۹۸۹.۰	۵۵.۷	۹۴.۶
۴۲	train	۳۴۱.۱	۱۴۴.۱۰	۲	۷	۷۹۴.۰	۵۵.۷	۵۳.۶
۴۴	train	۲۹۳.۱	۱۶.۹	۲	۸	۷۹۱.۰	۴۸.۵	۶۳.۶
۵	test	۱۲۶.۱	۹۲.۱۳	۱	۷	۸۲۷.۰	۳۷.۶	۹۴.۵
۸	test	-۰۶.۱	۹۱۶.۱۰	۱	۷	۸۲۳.۰	۷۱.۶	۹۳.۶
۹	test	-۰۲.۱	۶۷۱.۱۲	۱	۷	۷۶۹.۰	۵۲.۶	۱۱.۶
۱۱	test	-۰۱.۱	۵۵۴.۱۱	۱	۷	۸۴۲.۰	۸۳.۶	۸۰.۶
۱۳	test	۸۶۵.۱	۷۶.۸	۱	۷	۹۵۵.۰	۱۳.۴	۸۸.۳
۱۸	test	۷۳۹.۱	۱۳۷.۱۳	۱	۶	۹۶۲.۰	۲۵.۳	۹۲.۳
۲۴	test	۲۲۳.۱	۲۴۶.۴	-	۸	۹۶۸.۰	-۰.۷.۷	۱۵.۷
۲۶	test	۲۵۱.۱	۲۳.۸	-	۷	۹۷۳.۰	۱۷.۵	۴۴.۶
۲۹	test	۲۱.۱	۴۴۳.۶	۱	۷	۶۵۹.۰	۸۸.۷	۳۸.۶
۳۷	test	۱۷۷.۱	۱۹۵.۶	۲	۸	۸۲۱.۰	۴۶.۸	۱۶.۸
۴۳	test	۳۷۹.۱	۹۴۹.۶	۲	۷	۷۸۵.۰	۵۱.۵	۰.۶.۷

بررسی میزان همبستگی بین مقادیر پیش بینی شده و مقادیر تجربی نمودار همبستگی آنها رسم شده است شکل ۱ نشان دهنده همبستگی بین مقادیر تجربی و پیش بینی شده می باشد که همبستگی قابل قبولی را با $R^2 = ۰.۸۹۷۶$ نشان می دهد.

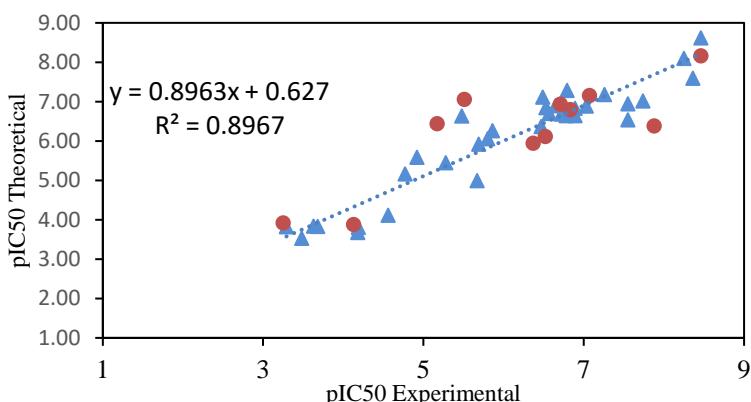
کیوسار بدست آمده، فعالیت تجربی و فعالیت پیش بینی شده را نشان می دهد.

مقایسه فعالیت تجربی و فعالیت پیش بینی شده: با جایگذاری مقادیر هر یک از ۵ متغیر موجود در معادله، میزان فعالیت پیش بینی شده بدست آمده سپس برای

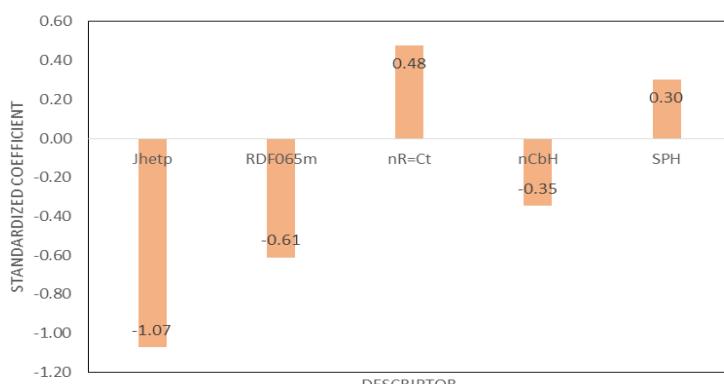
شوند. تفسیر مکانیکی مدل‌های QSAR به درک تأثیر توصیفگرها در پیش‌بینی فعالیت یا نقطه پایانی کمک می‌کند. دامنه کاربرد (Applicability Domain) برای اعتبارسنجی مدل‌های توسعه یافته QSAR توصیه می‌شود. تجزیه و تحلیل دامنه کاربرد به ما اجازه می‌دهد تا بررسی کنیم که آیا مدل QSAR ساخته شده می‌تواند برای هر مجموعه‌ای از مولکول‌ها اعمال شود یا خیر. پیش‌بینی یک نقطه پایانی مدل شده با استفاده از QSAR تنهای زمانی ممکن است که مولکول پیش‌بینی شده در محدوده دامنه کاربرد مدل توسعه یافته QSAR قرار گیرد. بنابراین، دامنه کاربرد را می‌توان به عنوان اطلاعات فضای فیزیکو‌شیمیابی، بیولوژیکی یا ساختاری بیان کرد که بر اساس آن مجموعه آموزشی مدل ساخته می‌شود و مدل برای پیش‌بینی مولکول‌های جدید در حوزه‌های خاص اعمال می‌شود (۱۴).

مقایسه اثر توصیفگرها: برای بررسی این که افزایش یا کاهش توصیفگرهای انتخابی، چقدر بر روی فعالیت مورد نظر تأثیرگذار است نمودار اثر متوسط توصیفگرها (شکل ۲) رسم شده است. محور Yها بیانگر ضرایب استاندارد شده (β) و محور Xها نیز نمایش دهنده توصیفگر انتخاب شده با استفاده از روش Jhetp-MLR است. بر اساس این نمودار، توصیفگر Jhetp بیشترین تأثیر منفی و $nR=Ct$ بیشترین تأثیر مثبت را دارد. در این نمودار توصیفگرهایی که بالای نمودار رسم شده‌اند به این معنی است که با افزایش مقدار توصیفگر، مقدار فعالیت افزایش یافته و برای آنها که پایین نمودار رسم شده‌اند با افزایش آنها، مقدار فعالیت کاهش می‌یابد.

ارزیابی دامنه کاربرد مدل: پارامترها یا توصیفگرهای مورد استفاده در توسعه مدل‌های QSAR باید آنالیز

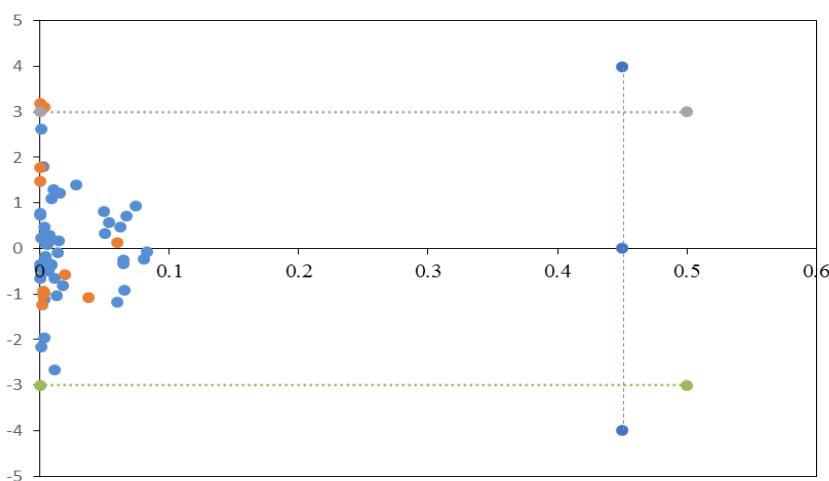


شکل ۱ - مقادیر فعالیت پیش‌بینی شده در مقابل تجربی (دسته‌ی آموزش و دسته‌ی تست)



شکل ۲ - نمودار اثر توصیفگر

۸



شکل ۳- نمودار ویلیامز پلات

به دست نیامده است (۱۶). این تست ده بار انجام شد. مقدار R^2 و Q^2 محاسبه شده برای ترکیبات کمتر از ۰/۵ و مقدار $cRp2$ ، ۰/۸۸ به دست آمد. پارامترهای آماری این تست نشان دهنده این است که مدل ما بر اساس شناس و به صورت تصادفی به دست نیامده است.

بررسی انر توصیفگرها (Jhetp): این توصیفگر از دسته توصیفگرهای توپولوژیکی و دوبعدی دراگون می باشد. این تو صیف کننده شاخص بالابان مبنی بر وزن ماتریکس بر اساس قطبیت پذیری می باشد. شاخص بالابان با فرمول زیر محاسبه می شود.

$$J = \frac{B}{C+1} \sum_b (\sigma_i \cdot \sigma_j)_b^{-1/2} \quad (2)$$

در این فرمول c تعداد حلقه ها B عدد نمودار مولکولی b همه ای اتصالات مولکول $\sigma_i \cdot \sigma_j$ فاصله ای مربوط به اتم i و اتم j را نشان می دهد (۱۷). ضریب این توصیفگر در مدل به دست آمده منفی است یعنی با افزایش آن فعالیت مهارکنندگی ترکیبات کاهش می یابد. کمترین میزان این پارامتر برای ترکیبات ۱۰، ۱۱ و ۱۲ بیشترین آن برای ترکیب ۲۲ می باشد. در نتیجه به نظر می رسد با افزایش تعداد حلقه ها این پارامتر کاهش می یابد و استخلاف های دارای حلقه می توانند سبب کاهش این توصیف گر و افزایش فعالیت مهارکنندگی شوند.

RDF065 این تابع یکی از کمیت های مهم برای

برای ارزیابی دامنه کاربرد مدل از تکنیک خطای باقی مانده به روش لوریج استفاده شده است. در این روش، نمودار ویلیامز پلات برای نشان دادن نتایج رسمنی شود. در این نمودار محور X ها میزان لوریج ترکیبات است و محور Y ها مقادیر باقی مانده استاندارد شده است. به اختلاف بین میزان پیش بینی شده و تجربی فعالیت مقدار باقی مانده گفته می شود. پراکندگی یکنواخت نقاط، حول محور افقی که بیانگر خطای باقیمانده صفر است، نشان دهنده ای آن است که خطای سیستماتیکی در مدل به دست آمده وجود ندارد و همچنین کل آمد بودن مدل برای پیش بینی رفتار در روش های تجربی را نشان می دهد (۱۵) (شکل ۳).

ارزیابی مدل ارائه شده با آزمون Y تصادفی: در این روش متغیر وابسته به صورت تصادفی انتخاب می شود و مدل بر اساس توصیفگرهایی که در مدل اصلی به دست آمده ساخته می شود و برای شرایط جدید، R^2 و Q^2 محاسبه می شود. مقدار قابل قبول R^2 و Q^2 رای مدل تصادفی کمتر از ۰/۵ است. از طرف دیگر با محاسبه اختلاف بین ضریب تعیین مدل تصادفی و ضریب تعیین مدل اصلی (R^2)، مقدار $cRp2$ محسوبه می شود. مقدار بالاتر از ۰/۵ برای $cRp2$ نشان دهنده این است که مدل به صورت تصادفی و بر اساس شناس

جدول ۳- آزمون ۷ تصادفي

MODEL TYPE	R	R ²	Q ² LOO
Original	۹۴۶۹۱۶۴..	۸۹۶۵۰۷..	۸۳۲۱۵۸۹..
۱Random	۳۵۸۷۵۷۲..	۱۲۸۷۰۶۷..	۳۰۰۹۹۹۳..
۲Random	۳۷۹۲۶۱۳..	۱۴۳۸۳۹۱..	۳۰۱۰۰۸۰..
۳Random	۴۶۱۸۰۷۵..	۲۱۳۲۶۶۲..	۲۷۴۲۵۸۴..
۴Random	۳۳۲۹۴۰۴..	۱۱۰۸۴۹۳..	۳۶۹۷۵۸۳..
۵Random	۲۹۵۴۳۴۴..	۰۸۷۲۸۱۵..	۳۸۰۹۰۱۲..
۶Random	۴۳۵۵۶۴۰..	۱۸۹۷۱۶۰..	۵۲۴۸۳۰۱..
۷Random	۴۴۰۸۵۶۶..	۱۹۴۳۵۴۵..	۲۱۶۶۲۳۷..
۸Random	۳۸۱۸۵۸۱..	۱۴۵۸۱۵۶..	۲۲۸۹۶۱۶..
۹Random	۹۴۶۹۱۶۴..	۸۹۶۵۰۷..	۸۳۲۱۵۸۹..
۱۰Random	۳۵۸۷۵۷۲..	۱۲۸۷۰۶۷..	۳۰۰۹۹۹۳..

سيستم‌های مسطح و غير مسطح و نوع اتم‌ها فراهم می‌کند. RDF065 تابع توزيع شعاعی در فاصله ۰۶۵ و برا ساس جرم اتمی محا سبه شده است (۱۷). ضریب RDF065m در معادله کیوسار منفی است که نشان می‌دهد با افزایش مقدار این متغیر فعالیت این ترکیبات کاهش می‌یابد. از مقایسه مقادیر این پارامتر در جدول ۳ در هر کدام از این سه دسته ترکیبات می‌توان نتیجه گرفت که هرچه جرم مولکولی ساختار مورد نظر بیشتر باشد مقدار این تو صیفگر بیشتر بوده و فعالیت مهارکننده‌ی این ترکیبات کاهش می‌یابد. بنابراین برای افزایش قدرت مهارکننده‌ی این ترکیبات باید این پارامتر را در حدود ۰۶۵m باشد. همچنین این تو صیفگر مربوط به ترکیب ۱۴ بیشترین مشاهده نمود که به عنوان مثال ترکیب ۱۴ بیشترین مقدار RDF065 دارای فعالیت به نسبت کمتری بوده و ترکیباتی مثل ترکیب ۲۳ یا ۳۸ که فعالیت بالاتری دارند دارای مقادیر کوچکی از این پارامتر می‌باشند.

nR=Ct این تو صیفگر مربوط به تو صیفگرهای یک بعدی نرم افزار دراگون می‌باشد. تفاوت ساختار شیمیایی ترکیبات مورد مطالعه را حساب می‌کند. اعداد مربوط به این تو صیفگر بیانگر تعداد اتم‌های کربن سوم آلیفاتیک می‌باشد (۱۸). ضریب این تو صیفگر در معادله بدست امده مثبت است. همانطور که از نتایج بدست امده در جدول ۳ پیداست هر چه تعداد اتم‌های کربن

تعیین ساختار سیستم، تابع توزيع شعاعی RDF است. که ساختار موضعی و نظم اتم‌ها را نسبت به یکدیگر مشخص می‌کند و به دما و چگالی سیستم وابسته است. می‌توان گفت RDF یا توزيع شعاعی مربوط به یک دسته از اتم‌ها، معادل توزيع احتمال یافتن یک اتم در فضای کروی به شعاع R است. رابطه زیر نحوه محاسبه تابع RDF را نشان می‌دهد:

$$g(R) = f \sum_i^{N-1} \sum_{j>i}^N A_i \cdot A_j \cdot e^{-B \cdot (R - r_{ij})^2}$$

که f یک فاكتور مقیاس، و N تعداد اتم‌های مولکول است. همچنین r_{ij} فاصله‌ی بین دو اتم نو A_i یک ویژگی اتمی وزن دار نشده (u) جرم اتمی، m حجم واندروالس، v، الکترونگاتیویته، e قطبش پذیری p است. یک فاكتور تسهیل کننده است که توزيع احتمال فاصله بین اتمی را مشخص می‌کند و می‌توان از آن به فاكتور دما برای تعريف جنبش اتمی تعیير كرد (R) g در نقاط گسسته‌ای با فواصل معين محا سبه و با مجموعه ای از کدهای RDF با ویژگی‌های مختلف اتمی می‌توان ساختار سه بعدی یک مولکول را به طور واضح توصیف کرد. این تو صیفگرها اهمیت توزيع اتمها در مولکول روی اثر بازدارنده‌ی آن را نشان میدهند. همچنین این تو صیفگرها علاوه بر فاصله اتمی، اطلاعات با ارزشی در مورد فاصله پیوند، انواع حلقه،

امده از معادله کیوسار سنتز و طراحی نمود. از آن جایی که روش‌های محاسباتی سریعتر و در دسترس‌تر نسبت به روش‌های تجربی می‌باشند، می‌توان با صرف زمان کمتری به پیش‌بینی ساختارهای لازم برای طراحی داروهای موثر پرداخت.

References

1. Zhang C, Yang K, Yu S, Su J, Yuan S, Han J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of hydroxypyridinone-coumarin hybrids as multimodal monoamine oxidase B inhibitors and iron chelates against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2019;180:367-82.
2. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(4):295-309.
3. Shih J, Chen K, Ridd M. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Ann Rev Neurosci.* 1999;22(1):197-217.
4. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Ann Rev Immunol.* 1999;17(1):657-700.
5. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med.* 1990;322(3):166-72.
6. Nikolaev DM, Manathunga M, Orozco-Gonzalez Y, Shtyrov AA, Guerrero Martinez YO, Gozem S, et al. Free Energy Computation for an Isomerizing Chromophore in a Molecular Cavity via the Average Solvent Electrostatic Configuration Model: Applications in Rhodopsin and Rhodopsin-Mimicking Systems. *J Chem Theory Comput.* 2021;17(9):5885-95.
7. Roy K, Kar S, Das RN. Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment: Academic press; 2015.
8. Kesar S, Paliwal SK, Mishra P, Chauhan M. Quantitative structure-activity relationship analysis of selective rho kinase inhibitors as neuroregenerator agent. 2019.
9. Hu YH, Yang J, Zhang Y, Liu KC, Liu T, Sun J, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-(4-aminophenyl)-coumarin derivatives as potential anti-Alzheimer's disease agents. *J Enz Inhibit Med Chem.* 2019;34(1):1083-92.
10. Gnerre C, Catto M, Leonetti F, Weber P, Carrupt PA, Altomare C, et al. Inhibition of

سوم آلیفاتیک بیشتر باشد میزان فعالیت ضدآلزایمری ترکیبات نیز بیشتر خواهد بود.

nCbH این توصیفگر همانند توصیفگر قبلی جز توصیفگرهای یک بعدی نرم افزار دراگون است. این توصیفگر قادر به فشرده سازی اطلاعات در سایت‌های واکنشی احتمالی در حلقه‌های آروماتیک است و نشان دهنده‌ی تعداد بنزن جایگزین نشده‌انم کربن می‌باشد (۱۹). با توجه به ضریب منفی این توصیفگر در معادله کاهش تعداد این توصیف گر منجر به افزایش فعالیت مهارکنندگی می‌شود.

SPH این توصیفگر مربوط به توصیفگرهای سه بعدی نرم افزار دراگون می‌باشد و بیانگر شکل هندسی ساختار است. SPH یک توصیف کننده‌ی نامتقارن و نامساوی بودن است که به عنوان تابعی از مقادیر ویژه‌ی ماتریکس کوواریانس محاسبه می‌شود که مقادیر آن از صفر تا یک برای مولکول‌های تخت تا کاملاً کروی را شامل می‌شود (۲۰). ضریب این توصیفگر در معادله مثبت است یعنی با افزایش آن فعالیت بیشتر می‌شود. از بین ۴۴ ترکیب بررسی شده ساختار ۲۲ بیشترین مقدار این توصیفگر یعنی عدد یک را به خود اختصاص داده است که نشان دهنده‌ی متقارن بودن این ساختار است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مشاهده شده در این ارزیابی، بین ساختار و فعالیت مشتقات کومارین ارتباط معنادار آماری وجود دارد، با توجه به مدل بدست آمده توصیفگرهای یک بعدی ($nR=Ct$, $nCbH$)، دو بعدی $Jhetp$ و سه بعدی ($RDF065m$, SPH) از نرم افزار دراگون می‌توانند بر فعالیت این ترکیبات موثر باشند. با توجه به توضیحات و بررسی نتایجی که در بالا ارائه شد می‌توان به طور کلی نتیجه گرفت که با توجه به مقادیر فعالیت‌های پیش‌بینی شده در جدول ۳، ترکیب ۳۶ و ۳۷ بیشترین فعالیت و ترکیب ۲۱ و ۱۵ کمترین فعالیت ضدآلزایمری را دارند. مدل به دست آمده کمک می‌کند تا بتوان در آینده داروهای جدید با فعالیت بیشتر را بر اساس عوامل موثر بر فعالیت بدست

monoamine oxidases by functionalized coumarin derivatives: biological activities, QSARs, and 3D-QSARs. *J Med Chem.* 2000;43(25):4747-58.

11. Frisch M, Trucks G, Schlegel H, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, et al. Gaussian 09, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. See also: URL: <http://www.gaussian.com>. 2009.

12. Chtita S, Ghalmali M, Ousaa A, Aouidate A, Belhassan A, Taourati AI, et al. QSAR study of anti-Human African Trypanosomiasis activity for 2-phenylimidazopyridines derivatives using DFT and Lipinski's descriptors. *Heliyon.* 2019;5(3).

13. Gramatica P, Chirico N, Papa E, Cassani S, Kovarich S. QSARINS: A new software for the development, analysis, and validation of QSAR MLR models. Wiley Online Library; 2013.

14. Aminaee H, Hosseini S, Davood A, Askarizadeh E. QSAR study of indole derivatives as active agents against *Candida albicans*: a DFT calculation. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2022;42(6):614-22.

15. Wang YN, Chen J, Li X, Wang B, Cai X, Huang L. Predicting rate constants of hydroxyl radical reactions with organic pollutants: algorithm, validation, applicability domain, and mechanistic interpretation. *Atmospher Environ.* 2009;43(5):1131-5.

16. Rücker C, Rücker G, Meringer M. y- Randomization and its variants in QSPR/QSAR. *J Chem Inform Model.* 2007;47(6):2345-57.

17. Helguera AM, Combes RD, Gonzalez MP, Cordeiro M. Applications of 2D descriptors in drug design: a DRAGON tale. *Curr Topics Med Chem.* 2008;8(18):1628-55.

18. Valenzuela L, del Valle JM, de la Fuente J. Modelling of carotenoids solubility in supercritical carbon dioxide using quantitative structure-property relationships. III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids Cartagena de Indias (Colombia), 2013.

19. Roy PP, Kovarich S, Gramatica P. QSAR model reproducibility and applicability: A case study of rate constants of hydroxyl radical reaction models applied to polybrominated diphenyl ethers and (benzo-) triazoles. *J Comput Chem.* 2011;32(11):2386-96.

20. Molnar M, Brahmbhatt H, Rastija V, Pavić V, Komar M, Karnaš M, et al. Environmentally friendly approach to Knoevenagel condensation of rhodanine in choline chloride: Urea deep eutectic solvent and QSAR studies on their antioxidant activity. *Molecules.* 2018;23(8):1897.