



Research article

QSAR studies, docking and molecular dynamics simulation of a number of heterocyclic compounds including nitrogen oxide as new anti-tuberculosis agents

Ghasem Ghasemi¹

Assistant Professor, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran (**Corresponding author**), ghasemi@iaurasht.ac.ir

Babak Motahary

PhD., Student, Department of Computer Engineering, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran. b.motahary@gmail.com

Robabe SayadikordAbadi

Assistant Professor, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran. sayadi@iaurasht.ac.ir

Abstract

Objective: Mycobacterium tuberculosis (Mtb), is agent of tuberculosis. A series of novel N-Oxide-Containing Heterocycles have been reported as selective Mycobacterium tuberculosis inhibitors. QSAR, Docking, and Molecular Dynamics Simulation studies were investigated.

Materials and Methods: Imperialist Competitive Algorithm (ICA), Partial least squares (PLS), Principle Component Regression (PCR), Least Absolute Shrinkage, Selection Operator (LASSO), and Monte-Carlo simulation were used to create QSAR models. The molecular docking and molecular dynamics simulation were carried out on Mycobacterium tuberculosis (Mtb) strain H37Rv (PDB: 4XGQ).

Findings: Atomic masses, atomic sanderson electronegativities, Ghose–Viswanadhan–Wendoloski antiinfective-like index and Ghose –Viswanadhan–Wendoloski hyptonic-like index were important in our study. The SMILES files have been used with coralsea software. The root-mean square errors of the training set, and the test set for ICA model, were 0.2970, 0.1395 respectively. The results of the Monte-Carlo method were the following: $n=7$, $R^2=0.9931$, $Q^2=0.9857$, $MAE=0.039$ (Training set); $n=6$, $R^2=0.9413$, $Q^2=0.9107$, $MAE=0.367$ (Test set).

Conclusion: Molecules 10 and 11 were presented as the most stable ones that may be introduced for further investigations, including clinical experiments.

Keywords: N-Oxide-Containing Heterocycles, QSAR, Tuberculosis, Molecular docking, Molecular dynamics simulation.

Cite this article: Ghasemi Gh, Motahary B & SayadikordAbadi R. QSAR studies, docking and molecular dynamics simulation of a number of heterocyclic compounds including nitrogen oxide as new anti-tuberculosis agents. *Applied Biology*. 2022; 12(48): 23-40.

Received: 2022/10/02 ; **Revised:** 2022/10/24 ; **Accepted:** 2022/11/16 ; **Published online:** 2022/11/21

© the authors

Publisher: Qom Islamic Azad University





مقاله پژوهشی

مطالعه کمی فعالیت - ساختار، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تعدادی از ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید به عنوان عامل‌های ضد سل جدید

قاسم قاسمی

استادیار، گروه شیمی و مهندسی شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران (نویسنده مسئول)،
ghasemi@iaurasht.ac.ir

بابک مطهری

دانشجوی دکتری، گروه مهندسی کامپیوتر، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران. b.motahary@gmail.com
استادیار، گروه شیمی و مهندسی شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران. sayadi@iaurasht.ac.ir

ربابه صیادی کردآبادی

چکیده

هدف: عامل سل، مایکوپلازما توبرکلوزیس است. یک سری از ترکیبات جدید هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید، به عنوان بازدارنده‌های مایکوپلازما توبرکلوزیس گزارش شده‌اند. در این راستا، هدف پژوهش حاضر مطالعه QSAR، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تعدادی از ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید به عنوان عامل‌های ضد سل جدید است.

مواد و روش‌ها: الگوریتم رقابت استعماری، PLS، PCR، LASSO و شبیه‌سازی مونته کارلو در محاسبات QSAR انجام گردید. همچنین محاسبات داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی میتوپلازما توبرکلوزیس با کد 4XGQ انجام شده است.

یافته‌ها: جرم‌های اتمی، الکترونگاتیویته اتمی ساندرسون، شاخص Ghose-Viswanadhan-Wendoloski hyptonic-like و شاخص Ghose-Viswanadhan-Wendoloski antiinfective-like در این بررسی مهم بودند. در برنامه کورال سی، از فایل اسمایل استفاده شد. RMSE برای آموزش و تست در الگوریتم رقابت استعماری، به ترتیب ۰/۱۳۹۵ و ۰/۲۹۷۰ بودند. در روش مونته کارلو نتایج برای سری آموزش به صورت $R^2=0/9931$ ، $n=7$ و $Q^2=0/9857$ و برای سری تست به صورت $R^2=0/9413$ ، $n=6$ بودند.

استاد به این مقاله: قاسم ق، مطهری ب، صیادی کردآبادی ر. مطالعه کمی فعالیت- ساختار، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی تعدادی از ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید به عنوان عامل‌های ضد سل جدید. بیولوژی کاربردی. ۱۴۰۱: ۱۲(۴۸): ۲۳-۴۰.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۰؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۸/۰۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۵؛ تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۸/۳۰

© نویسندگان ناش: دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم



$Q^2=0/9107$ و $MAE=0/367$ بدست آمد.

نتیجه‌گیری: مولکول‌های ۱۰ و ۱۱ ترکیبات پایداری هستند که برای بررسی‌های بیشتر از جمله مطالعات آزمایشگاهی کلینیکی پیشنهاد می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: QSAR، داکینگ، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، هتروسیکل، نیتروژن اکسید، سل.

۱. مقدمه

سل توسط یک باکتری به نام مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شود. دنباله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس H37Rv است (۱-۲). ترکیبات بتاکیولین، دلامانید، سوته زولید، پرتومانید و لوفلوکسازین به عنوان ترکیبات ضد سل استفاده شده‌اند (۳-۴). WHO ترکیبی از ایزونیاژید، ریفامپیسین، اتامبوتول و پیرازینامید را توصیه کرده است (۵-۸). فعالیت ضد میکروبی تعدادی از ترکیبات به تولید اجزای فعال اکسیژن مربوط است (۹-۱۱). اخیراً در مطالعات QSAR گزارش شده است که بداکیولین و مشتقات آن با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به شکل آنزیمی فعالیت دارند (۱۲-۱۶). در عین حال، مطالعات ترکیبی QSAR، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید، به عنوان ضد سل صورت گرفته است. محاسبه وزن همبستگی توصیف‌کننده با برنامه کورال سی انجام شده است (۱۷).

۲. مواد و روش‌ها

۲-۱. رابطه کمی فعالیت - ساختار^۱ با حداقل مربعات جزئی^۲، رگرسیون اجزای اصلی^۳، الگوریتم رقابت استعماری^۴ و انتخاب توصیفگر با حداقل انقباض مطلق^۵

ساختار ۲۰ ترکیب هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید در برنامه هایپرکم رسم گردید. داده تجربی (MIC₉₀) نیز از منابع بدست آمده است (۱۸). ساختار همه ترکیبات در گوسین بهینه‌سازی شد. روش بهینه‌سازی B3LYP/6-311+G(d,p) بود. توصیفگرها با برنامه دراگون محاسبه شدند. در محاسبات رابطه کمی فعالیت - ساختار، تعداد ترکیبات در آموزش ۱۵ بود. برنامه‌های متلب^۶، اس.پی.اس. و ان اسکرامبلر^۸ برای فرایندهای آماری مورد استفاده قرار گرفتند.

-
1. Quantitative structure Activity Relationship (QSAR)
 2. Partial least squares (PLS)
 3. Principal Component Regression (PCR)
 4. Imperialist Competitive Algorithm (ICA)
 5. Least Absolute Shrinkage, Selection Operator (LASSO)
 6. Matlab
 7. SPSS
 8. Unscrambler

۲-۲. رابطه کمی فعالیت- ساختار با کورال سی^۱

مدل سازی با نرم افزار کورال سی، با حد آستانه ۱ تا ۵ و اپوک ۲۵ انجام شد.

۳-۲. داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی

ساختار سه بعدی Mtb H37Rv (PDB: 4XGQ) از آدرس <http://www.rcsb.org> بدست آمد. فایل ورودی نیز از برنامه گروماکس^۲ حاصل گردید. مطالعات داکینگ مولکولی برای ارزیابی برهمکنش ها با برنامه autodock- mglttools-1.5 انجام شد. داکینگ منظم و انعطاف پذیر انجام شد. با داکینگ اعتبارسنجی انجام گرفت (۱۹-۲۰). فضای گرید ۰/۳۷۵/ آنگستروم بود. مرکز جعبه گرید $x = -14.806$, $y = -25.744$, $z = -23.353$ بود. برای پیدا کردن سایت فعال، از سرور متاپاکت ۲ استفاده شد. تعدادی از باقیمانده های حفره، در شاخه Ile3 (A), Tyr 38(A), Tyr 97(A) A بودند. برنامه LigPlot+ v.1.4.5 پیوندهای هیدروفوبیک، پیوندهای هیدروژنی و طول پیوندها را محاسبه می کند. توصیف کننده های Drug-likeness با برنامه DruLiTo محاسبه شدند. شبیه سازی دینامیک مولکولی با گروماکس نسخه ۲۰۱۸/۱ انجام شد. میدان نیرو gromos A5 و مقیاس زمانی، ۲۰ نانوثانیه بودند. محاسبات شبیه سازی دینامیک مولکولی روی مولکول ۱۱ انجام شد.

۳. یافته ها

۳-۱. رابطه کمی فعالیت- ساختار با حداقل مربعات جزئی، رگرسیون اجزای اصلی،

الگوریتم رقابت استعماری و انتخاب توصیفگر با حداقل انقباض مطلق

مطالعه رابطه کمی فعالیت- ساختار، داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی روی ترکیبات هتروسیکل شامل نیتروژن اکسید، به عنوان ترکیبات ضد سل انجام شد. مهم ترین توصیف کننده ها عبارت بودند از: Mor08m, R3e, Hypnotic-80 Infective-50.

جدول ۱- پارامترهای آماری محاسبه شده بوسیله روش های آماری مختلف

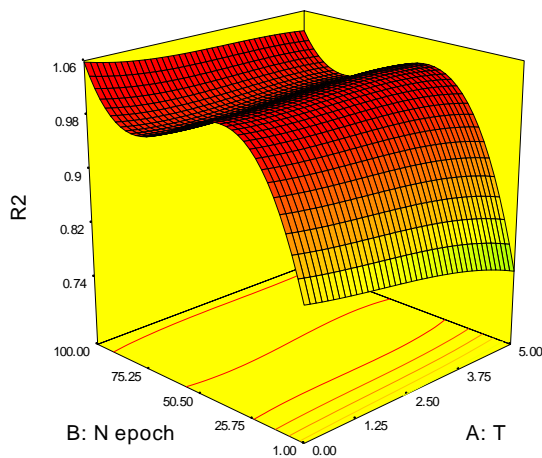
روش	RMSE test	RMSE train	R ^{الف}	R square	Expected prediction std. deviation
ICA	۰,۱۳۹۵	۰,۲۹۷۰	۰,۹۷۹۰۲	-	-
ICA-PCR	۰,۲۶۴۲	۰,۵۱۴۶	-	۰,۸۲۵۴	-

1. Coralsea
2. Gromax

روش	RMSE test	RMSE train	R ^{الف}	R square	Expected prediction std. deviation
ICA-PLS	۰,۱۴۱۸	۰,۳۸۲۳	-	۰,۹۴۹۶	-
ICA-LASSO	-	-	-	۰,۹۹۸۰	۰,۰۴۸۰
Jack-Knife	۰,۱۴۴۸	۰,۲۰۰۳	-	۰,۹۰۳۹	-

الف: ضریب همبستگی ب: R² pred.

۲-۳. رابطه کمی فعالیت - ساختار با کورال سی



شکل ۱ - $R^2 = F(T, N \text{ Epoch})$ Threshold and N Epoch با برنامه Design Expert 10

جدول ۲ - مقادیر آماری با مدل‌های کورال سی

	n	R ^ج	Q ^ب	MAE ^{الف}
Training	۷	۰/۹۹۳۱	۰/۹۸۵۷	۰/۰۳۹
Test	۶	۰/۹۴۱۳	۰/۹۱۰۷	۰/۶۷۶
Calib	۷	۰/۵۸۵۴	۰/۴۵۸۸	۰/۳۶۷

الف: MAE میانگین خطای مطلق، ب: Q cross-validated ضریب همبستگی، ج: R² ضریب تعیین

داده‌های جدول (۲) و شکل (۱) مشتمل بر سه توزیع سری آموزش، تست و کالیبره است. مقادیر تجربی و محاسباتی R² predict و مقادیر DCW (وزن همبستگی توصیف‌کننده) در جدول (۳) آمده است.

جدول ۳- مقادیر تجربی و محاسبه شده

SMILES	الف DCW	pMIC90 Experimental (In Vivo)	pMIC90 Calculated
<chem>+:N:C(=O)C:1:C(=NO[N]:1=O)COC:2:C:C:C:C:2\C=N/N:C(=O)C:3:C:C:N:C:C:3</chem>	۵۱/۷۱۳۲۴	۰/۸۰۰	۰/۷۵۶۴
<chem>+:N:C(=O)C:1:C(=NO[N]:1=O)COC:2:C:C:C:C:(C:2)\C=N\NC(=O)C:3:C:C:N:C:C:3</chem>	۵۲/۲۹۰۴۵	۰/۸۲۰	۰/۷۹۳۲
<chem>+:N:C(=O)C:1:C(=NO[N]:1=O)COC:2:C:C:C:(C=C:2)\C=N\N:C(=O)C:3:C:C:N:C:C:3</chem>	۵۲/۹۷۸۷۸	۰/۸۰۰	۰/۸۳۷۲
<chem>+:O=C(N/N=C/C1=C:C:2:C(=NO[N]:2=O):C=C1)C:3:C:C:N:C:C:3</chem>	۴۸/۲۷۵۹۳	۰/۵۱۰	۰/۵۳۷۱
<chem>+:O=C(N/N=C/C1=C:C:2:C(=NO[N]:2=O):C=C1)C:3:C:C:C:C:C:3</chem>	۳۳/۲۶۸۸۳	-۰/۳۸۰	-۰/۴۲۰۳
<chem>+:CC(C)(C)C:1:C:C:C:(C:C:1)C(=O)N/N=C/C2=C:C:3:C(=NO[N]:3=O):C=C2</chem>	۳۷/۵۹۲۱۷	-۰/۱۲۰	-۰/۱۴۴۵
<chem>+:O=C(N/N=C/C1=C:C:2:C(=NO[N]:2=O):C=C1)C:3:C:C:C:(C:C:3)[N](=O)=O</chem>	۳۷/۲۰۶۰۶	-۰/۲۴۰	-۰/۱۶۹۱
-			
<chem>:O:N:1C:2:C=C:(C=C:C:2N(O):C(C:3:C:C:C:C:3):C:1:C#N)C4OCCO4</chem>	۲۱/۶۵۸۸۶	-۱/۰۱۰	-۱/۱۶۱۰
-			
<chem>:CC:1:C:C:C:(C:C:1)C:2:C(C#N):N(O)C:3:C=C:(C=C:C:3N:2:O)C4OCCO4</chem>	۴۱/۲۰۹۴۰	-۰/۷۶۰	۰/۰۸۶۳
-			
<chem>:O:N:1C:2:C=C:(C=C:C:2N(O):C(C:3:C:C:C(Cl):C:C:3):C:1:C#N)C4OCCO4</chem>	۲۷/۳۳۸۸۲	-۰/۸۰۰	-۰/۷۹۸۷
-			
<chem>:COC:1:C:C:C:(C=C:1)C:2:C(C#N):N(O)C:3:C=C:(C=C:C:3N:2:O)C4OCCO4</chem>	۵۰/۵۱۸۸۳	۰/۶۴۰	۰/۶۸۰۲
-			
<chem>:O:N:1C:2:C=C:(C=C:C:2N(O):C(C:3:C:C:C(=C:C:3)F):C:1:C#N)C4OCCO4</chem>	۲۲/۷۱۹۰۶	-۰/۹۳۰	-۱/۰۲۹۶
-			
<chem>:O:N:1C:2:C:C:(C=C:C:2N(O):C(C:3:C:C:C:C:3):C:1:C#N)(C=N/NC(=O)C:4:C:C:N:C:C:4</chem>	۴/۷۶۴۲۸	-۱/۲۱۰	-۲/۸۴۶۸
<chem>#:OC:1:C:C:C:C:1C(=O)N/N=C/C2=C:C:3:C(=NO[N]:3=O):C=C2</chem>	۲۷/۹۷۷۹۴	-۱/۲۱۰	-۰/۷۵۷۹
<chem>#:N:C:1:C=C:C=C:C:1C(=O)N/N=C/C2=C:C:3:C(=NO[N]:3=O):C=C2</chem>	۲۵/۱۶۸۸۳	-۰/۵۷۰	-۰/۹۳۷۱
<chem>#:N:C:1:C:C:C:(C:C:1)C(=O)N/N=C/C2=C:C:3:C(=NO[N]:3=O):C=C2</chem>	۳۳/۰۹۲۵۵	-۰/۷۲۰	-۰/۴۳۱۶
<chem>#:N:C:1:C:C:C:(C=C:1)C(=O)N/N=C/C2=C:C:3:C(=NO[N]:3=O):C=C2</chem>	۳۴/۰۳۱۴۹	-۰/۵۰۰	-۰/۳۷۱۷
<chem>#:O:N:1C:2:C=C:(C=C:C:2N(O):C(C:3:C:C:C(OC(F)F)F):C=C:3):C:1:C#N)C4OCCO4</chem>	۳۵/۲۰۱۲۶	-۰/۸۱۰	-۰/۲۹۷۰
<chem>#:ON1C2=C(C=CC(=C2)C3OCCO3)N(O)C(=C1C#N)C4=CC=CO4</chem>	۴۹/۰۸۹۱۰	-۰/۲۳۰	-۰/۵۸۹۰
<chem>#:O:N:1C:2:C=C:(C=C:C:2N(O):C:(C:1:C#N)C3=C:C=CS3)C4OCCO4</chem>	۳۰/۳۲۱۲۰	-۰/۶۱۰	-۰/۶۰۸۴

الف: DCW وزن همبستگی توصیف کننده

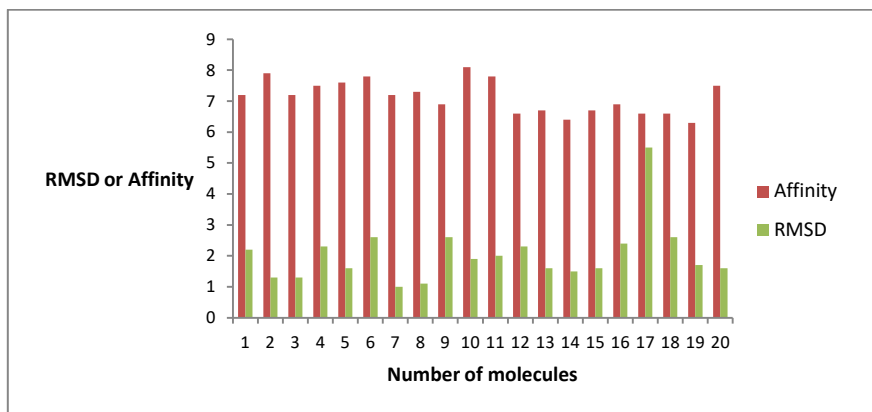
** سری آموزش با علامت (+)، سری تست با علامت (-)، و سری کالیبره با علامت (#) نشان داده شده است.

جدول ۴- نتایج CWs در بهینه‌سازی مونته کارلو

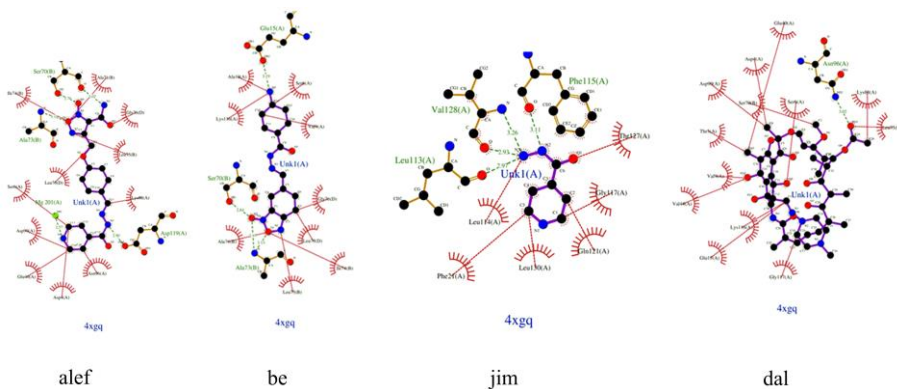
Structural attribute(SA)	CW(SA)	Structural attribute(SA)	CW(SA)
EC0-N...3...	۰/۱۲۷۷	[...N.....	۰/۰۰۰۳۹
EC0-C...3...	-۰/۲۴۹۷	[...:.....	۲/۷۴۷۶
EC0-O...1...	-۰/۲۴۸۶	=...1.....	۲/۹۹۸۱
EC0-C...4...	۰/۱۲۷۰	:...2.....	۳/۵۶۳۷
EC0-N...2...	۳/۲۵۴۲	\...2.....	۳/۳۱۲۹
EC0-O...2...	۳/۴۳۴۵	N.../.....	۰/۶۸۴۱
EC0-H...1...	۰/۱۲۲۳	:...3.....	۲/۶۲۱۵
\.....	-۱/۷۵۳۰	[...O.....	۳/۰۶۰۳
N.....	۰/۴۳۶۱	O...N.....	۵/۵۱۵۴
:.....	-۱/۰۵۹۱	N...=.....	۰/۵۰۳۴
C.....	-۰/۹۴۲۳	:...1.....	۱/۳۷۹۷
(.....	-۰/۵۰۱۵	O...(.....	۰/۹۳۵۰
=.....	-۱/۱۲۵۶	O...=.....	۰/۷۵۳۸
O.....	۰/۷۴۷۸	=...(.....	۰/۱۲۴۸
1.....	۲/۸۷۵۷	C...(.....	۱/۴۹۵۳
[.....	-۰/۹۹۸۶	C...:.....	-۱/۶۲۸۲
2.....	۳/۳۱۵۹	N...:.....	۵/۲۴۶۹
\$10011000000	۵/۱۲۹۲	3.....	۴/۵۰۳۴

۳-۳. داکینگ مولکولی

مطالعات داکینگ با Mtb H37Rv (PDB: 4XGQ) نشان داد که ترکیبات هتروسیکل حاوی نیتروژن اکسید، به طور مناسبی داک می‌شوند (آفینیتی $-۵/۲-۸/۴$ Kcal/mol). برهم‌کنش‌ها به طور دو بُعدی برای پیوندهای هیدروژنی و تعدادی از پیوندهای هیدروفوبیک، با برنامه LigPlot+ v.1.4.5 در شکل (۳)، نشان داده شده است.



شکل ۲- RMSD و افینیتی برای Mtb H37Rv (PDB:4XGQ) محاسبه شده با اتوداک وینا با کوکریستال



شکل ۳- نمایش پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوبیک با Lig plot برای کمپلکس‌های Mtb H37Rv (PDB: 4XGQ) و الف: مولکول ۳، ب: مولکول ۱۱، ج: مولکول ایزونیاژید، د: ریفامپیسین با برنامه LigPlot+ v.1.4.5

پیوندهای هیدروژنی به شکل زیر است:

مولکول ۱) SER6 (A) و ASN 96(A)

مولکول ۲) Ala 73(B), Leu 75(B) و Ser 70(B)

مولکول ۳) Ala 73(B) و Ser 70(B), Asp 119(A)

مولکول ۴) Ala 73(B) و Ser 70(B), Asp 119(A)

مولکول ۵) Ser 70(B) و Ala 73(B), Glu 72(B)

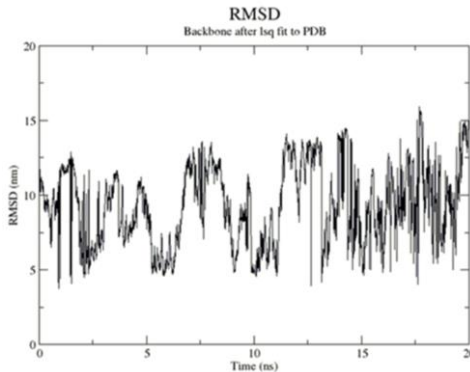
مولکول ۶) Ala 73(B), Ser 70(B), Leu 75(B) Asn 96(A)

مولکول ۷) Asn 96(A) و Ala 73(B), Leu 75(B)

مولکول ۸ Ala 73(B) و Ser 70(B), Glu 72(B), Asn 96(A)
 مولکول ۹ Glu 40(A) و Asn 96(A), Asp 99(A)
 مولکول ۱۰ Ser 70(B) و Ala 73(B), Glu 40(A)
 مولکول ۱۱ Ala 73(B) و Ser 70(B), Glu 15(A)
 مولکول ۱۲ Leu 130(A) و Gly 117(A)
 مولکول ۱۳ Leu 75(B) و Gly 117(A), Leu 130(A)
 مولکول ۱۴ Leu 130(A) و Ala 73(B), Gly 117(A), Ser 70(B)
 مولکول ۱۵ Leu 130(A) و Leu 75(B), Ser 70(B)
 مولکول ۱۶ Asn 96(A)
 مولکول ۱۷ Ser 6(A) و Arg 48(A)
 مولکول ۱۸ Asp 99(A) و Asp 119(A)
 مولکول ۲۰ Ala 73(B) و Ser 70(B), Glu 40(A), Leu 75(B)
 ایزونیازید Leu 113(A) و Phe 115(A), Val 128(A)
 ریقام پیسین Asn 96(A)

۳-۴. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

نمودار RMSD در شکل (۴) نشان داده شده است. حداقل RMSD ۲/۵ آنگستروم است. نتایج RMSD، نتایج داکینگ را تأیید می‌کند.

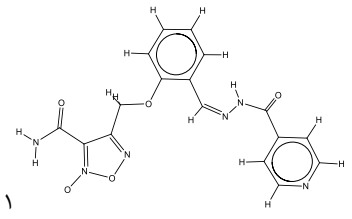
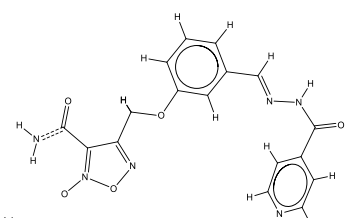
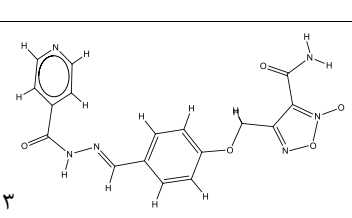
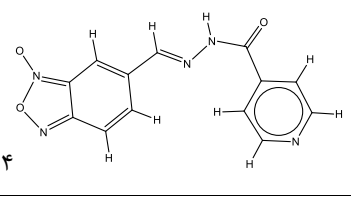


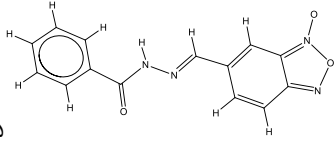
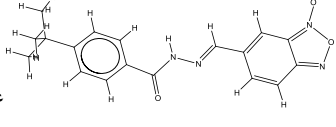
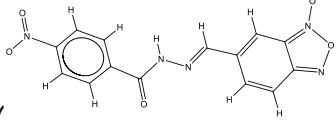
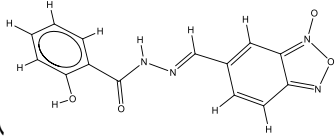
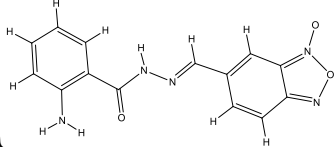
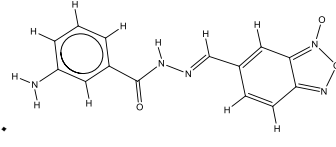
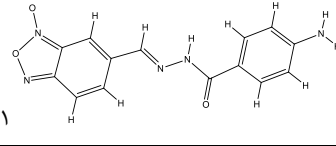
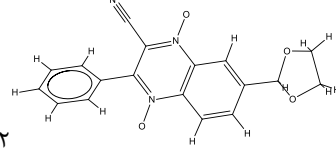
شکل ۴- مقادیر RMSD محاسبات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی Mtb H37Rv (PDB: 4XGQ) با مولکول ۱۱ با گروماکس

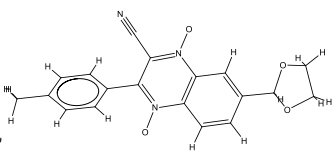
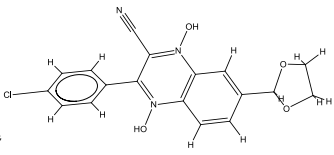
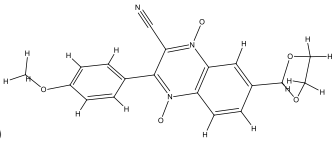
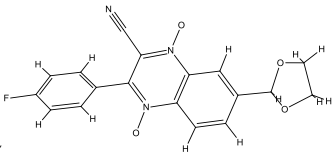
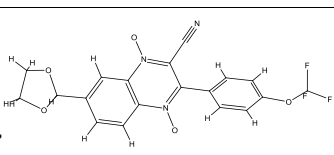
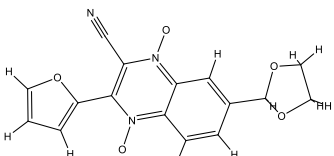
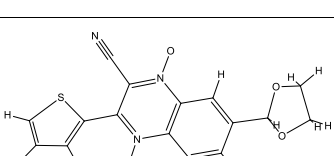
۳-۵. توصیف‌کننده‌های دارو- شباهت^{۱۱}

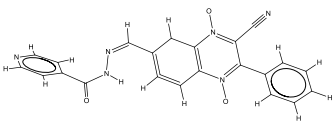
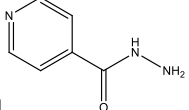
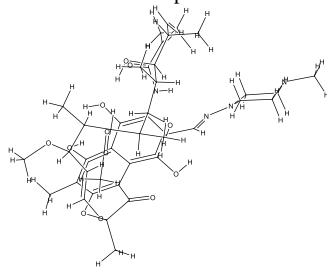
توصیف‌کننده‌هایی از قبیل nHB, (nRB), (HBD), (HBA), (H-Bond Acceptor), (H-Bond Donor) که بوسیله برنامه DruLiTo محاسبه شده‌اند، در جدول (۵) نشان داده شده‌اند. Log P که نسبت توزیع لیگاند است، در محدوده ایده‌آل ۵/۶ تا ۰/۴- قرار دارد.

جدول ۵- توصیف‌کننده‌های Drug-likeness ترکیبات ۱-۲۰ محاسبه شده با برنامه DruLiTo

Molecule	الف ^۱ Log P	ب ^۲ HBA	پ ^۳ HBD	ت ^۴ nRB	ث ^۵ nHB	ج ^۶ Log P Experimental
 ۱	۳/۹۷	۶	۲	۸	۸	۱/۳
 ۲	۲/۷۳	۶	۲	۸	۸	۱/۳
 ۳	۱/۴۰	۷	۲	۸	۹	۱/۳
 ۴	۲/۳۷	۴	۱	۴	۵	۱/۵

Molecule	Log P ^{الف}	HBA ^ب	HBD ^ب	nRB ^ت	nHB ^ت	Log P ^ج Experimental
 <p>۵</p>	۴/۹۶	۳	۱	۴	۴	۲/۲
 <p>۶</p>	۶/۹۷	۳	۱	۵	۴	۳/۸
 <p>۷</p>	۴/۲۱	۳	۱	۵	۴	۰/۹
 <p>۸</p>	۴/۴۳	۳	۲	۴	۵	۱/۳
 <p>۹</p>	۳/۴۰	۴	۲	۴	۳	۲
 <p>۱۰</p>	۳/۲۹	۴	۲	۴	۶	۱/۴
 <p>۱۱</p>	۱۰/۷۰	۴	۲	۴	۶	۱/۲
 <p>۱۲</p>	-۰/۰۳	۳	۰	۲	۳	۰/۷

Molecule	Log P ^{الف}	HBA ^ب	HBD ^ب	nRB ^ت	nHB ^ت	Log P ^ج Experimental ^ع
 <p>۱۳</p>	۰	۳	۰	۲	۳	۱/۶
 <p>۱۴</p>	۰	۳	۰	۲	۳	۱/۸
 <p>۱۵</p>	-۰/۴۰	۴	۰	۳	۴	۱/۴
 <p>۱۶</p>	۰	۳	۰	۲	۳	۱/۳
 <p>۱۷</p>	۰	۳	۰	۴	۳	۲/۲
 <p>۱۸</p>	-۰/۶۸	۴	۲	۲	۶	۲
 <p>۱۹</p>	۰	۳	۰	۲	۳	۱/۹

Molecule	الف Log P	ب HBA	پ HBD	ت nRB	ث nHB	ج Log P Experimental
	۰	۵	۱	۵	۶	۱
Isoniazid 	-۱/۷۱۶	۴	۲	۲	۶	-
Rifampicin 	۰	۱۶	۶	۵	۲۲	-

الف: Log p ضریب توزیع، ب: HBA تعداد پیوند هیدروژنی پذیرنده، پ: HBD تعداد پیوند هیدروژنی دهنده،
ت: nRB تعداد پیوندهای قابل چرخش، ث: nHB تعداد پیوند هیدروژنی،
ج: بوسیله نسبت توزیع نرمال اکتان و آب با دستگاه HPLC [۱۸]

۴. بحث

در مطالعه روابط کمی فعالیت- ساختار، جرم‌های اتمی، الکترونگاتیویته اتمی ساندرسون، شاخص Ghose -Viswanadhan-Wendoloski hyptonic-like و شاخص Ghose -Viswanadhan-Wendoloski antiinfective-like در بررسی مهم بودند. همانطور که در جدول (۱) آمده است، اعتبارسنجی داخلی و خارجی بوسیله Q^2 ، LOO، R^2 predict و انجام شده است. Q^2 ۰/۹ و R^2 predict ۰/۸۲ بودند.

در محاسبات شبیه‌سازی مونت کارلو، در نمودار سه بعدی تغییرات R^2 ، N epoch و حد آستانه آورده شده است (شکل ۱). در منحنی نیز شرایط بهینه برای R^2 نشان داده شده است. با این روش مقادیر آماری R^2 ، Q^2 و MAE بدست آمد. در جدول (۳) مقادیر تجربی و محاسباتی pMIC90 آمده است که نشان می‌دهد نتایج محاسبه شده با داده‌های تجربی مطابقت خوبی دارند. مقادیر

وزن همبستگی در جدول (۴) آمده است. پاره‌ای از ساختارها باعث کاهش و پاره‌ای باعث افزایش مقدار هدف می‌شوند.

در محاسبات داکینگ مولکولی حداقل RMSD، $1/0.53$ آنگستروم بود که نشان می‌دهد به خوبی داک شده است. حداکثر آفینیتی برای مولکول‌ها، 10 و 11 بود. برای ترکیب ایزونیاژید به عنوان داروی استاندارد آفینیتی و RMSD به ترتیب $5/2$ Kcal/mol و $2/2.09$ Å و برای ترکیب ریفامپیسین به عنوان داروی استاندارد دیگر به ترتیب $8/4$ Kcal/mol و $1/7.12$ Å بودند. حداکثر تعداد پیوند هیدروژنی ترکیبات با پذیرنده 5 بود (شکل ۲).

مقادیر RMSD محاسبه شده با گروماکس برای مولکول 11 ، مطابقت خوبی با نتایج داکینگ مولکولی دارد. این مقدار حدود $2/5$ آنگستروم بود (شکل ۴). توصیف‌کننده‌های دارو- شباهت از برنامه DruLiTo محاسبه شدند. مقادیر $\log p$ در محدوده طبیعی برای استفاده دارویی بودند.

۵. نتیجه‌گیری

محاسبات QSAR با استفاده از ICA, PLS, PCR و روش مونته کارلو انجام شد. جرم‌های اتمی، الکترونگاتیویته اتمی ساندرسون، شاخص‌های هیپتونیک و آنتی اینفکتیو در بررسی مهم بودند. به طور کلی همبستگی خوبی بین نتایج QSAR، داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی وجود داشت. نمایش برهم‌کنش‌ها با برنامه LigPlot+v.1.4.5 انجام شد. مولکول‌های 10 و 11 به عنوان ترکیبات پایدار برای بررسی بیشتر کلنیکی معرفی می‌شوند.

۶. تقدیر و تشکر

از مدیریت دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای حمایت از پژوهش حاضر قدردانی می‌شود.

References

1. Orme IM. Vaccines to prevent tuberculosis infection rather than disease: physiological and immunological aspects. *Tuberculosis*. 2016; 101: 210-216.
2. Dharmadhikari AS, Basaraba RJ & Van Der Walt ML. Natural infection of guinea pigs exposed to patients with highly drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*. 2011; 91: 329-338.
3. Fernandes GFS, Jornada DH, Souza PC, Man Chin C, Pavan FR & Santos JL. Current Advances in Antitubercular Drug Discovery: Potent Prototypes and New Targets. *Curr. Med. Chem*. 2015; 22: 3133-3161.
4. Bloemberg GV, Keller PM, Stucki D, Trauner A, Borrell S & Latshang T. Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 1986-1988.
5. Zumla A, Chakaya J, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P & Bates M. Tuberculosis Treatment and Management, an Update on Treatment Regimens, Trials, New Drugs, and Adjunct Therapies. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3(3): 220-234.
6. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ & Wang X. Global Tuberculosis Drug Development Pipeline: The Need and the Reality. *Lancet*. 2010; 375(9731): 2100-2109.
7. *Global Tuberculosis Report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08)*. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.
8. Frydenberg AR & Graham SM. Toxicity of First-Line Drugs for Treatment of Tuberculosis in Children: Review. *Trop. Med. Int. Health*. 2009; 14(11): 1329-1337.
9. Gasco A, Fruttero R, Sorba G, Di Stilo A & Calvino R. NO Donors: Focus on Furoxan Derivatives. *Pure Appl. Chem*. 2004; 76(5): 973-981.
10. Castro D, Boiani L, Benitez D, Hernandez P, Merlino A & Gil C. Anti- Trypanosomatid Benzofuroxans and Deoxygenated Analogues: Synthesis Using Polymer-Supported Triphenylphosphine, Biological Evaluation and Mechanism of Action Studies. *Eur. J. Med. Chem*, 2009; 44(12): 5055-5065.
11. Olea-Azar C, Rigol C, Mendizabal F, Cerecetto H, Di Maio R & Gonzalez M. Novel Benzo[1,2-c]1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives as Antichagasic Agents: Chemical and Biological Studies, *Lett. Drug Des. Discovery*. 2005; 2: 294-301.
12. Saxena AK & Singh A. Mycobacterial tuberculosis Enzyme Targets and their Inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem*. 2019; 19: 337-355.
13. Ravichandran V, Shalini S, Sökkalingam AD, Harish R & Suresh K. QSAR study of 7chloroquinoline derivatives as antitubercular agents. *World J Pharm Pharmaceut Sci*. 2014; 3: 1072-82.
14. Priyadarsini R, Tharani CB, Suganya S & Kavitha S. Pharmacophore modeling and 3DQSAR studies on substituted benzothiazole/benzimidazole analogues as DHFR inhibitors with antimycobacterial activity. *Int. J. Pharma. Sci. Res*. 2012; 3: 441-450.
15. Adeniji SE, Uba S & Uzairu A. Theoretical modeling and molecular docking simulation

- for investigating and evaluating some active compounds as potent antitubercular agents against MTB CYP121 receptor. *Future J. Pharm. Sci.* 2018; 4: 284-95.
16. Yuanita E, Komang N, Dharmayani T, Ulfa M & Syahri J. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) and molecular docking of xanthone derivatives as anti-tuberculosis agents. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2020; 21: 100203.
 17. Toropov AA, Toropova AP, Diaza RG, Benfenati E & Gini G. SMILES- based optimal descriptors: QSAR modeling of estrogen receptor binding affinity by correlation balance. *Struct. Chem.* 2012; 23(2): 529-544.
 18. Guilherme Felipe dos Santos, F & Paula Carolina de Souza E. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. *J. Med. Chem.* 2017; 60: 8647-8660.
 19. Meng XY, Zhang HX, Mezei M & Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 2011; 7: 146-157.
 20. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G & Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules.* 2015; 2: 13384-13421.