

## مطالعه برخی داروهای مهم برای پیش‌بینی دوز کشنده آن‌ها برای اطفال با استفاده از الگوهای ارتباط کمی ساختار-فعالیت

مهسا سلیمانیان چا لشتري، سعید اسدپور\* و هدایت‌اله حدادی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

(تاریخ دریافت: 1398/11/16 تاریخ پذیرش: 1400/5/30)

در این پژوهش، پیش‌بینی میزان متوسط دوز کشنده داروهای مهم برای اطفال با استفاده از توصیف‌کننده‌های مولکولی ساختاری و همچنین به‌کارگیری الگوهای ارتباط کمی ساختار-فعالیت (QSAR) با الگوهای همبستگی خطی چندگانه (MLR) و شبکه عصبی مصنوعی (ANN) به‌طور جداگانه بررسی شدند. روش همبستگی مرحله‌ای جهت کاهش تعداد توصیف‌گرهای (متغیرها) محاسبه‌شده به کار گرفته شد و بهترین نتیجه‌ها با 8 توصیف‌کننده به دست آمد. در ادامه از الگوی خطی همبستگی خطی چندگانه برای پیش‌بینی دوز کشنده داروها استفاده شد که نتایج تقریباً خوبی به همراه داشت و سنج‌های  $R^2$ ،  $Q^2$  و RMSE برای این الگو به ترتیب 0/894، 12/155 و 0/882 محاسبه و گزارش شد. همچنین، با استفاده از الگوی غیرخطی شبکه عصبی مصنوعی نیز برای پیش‌بینی مقدار دوز کشنده این داروها استفاده و ضریب‌های همبستگی گروه‌های آموزش، آزمون، اعتبارسنجی و کل به ترتیب 0/984 و 0/994 و 0/999 و 0/983 محاسبه گردید که نشان‌دهنده اعتبار خوب این روش جهت پیش‌بینی میزان دوز کشنده دیگر داروهای مشابه برای اطفال است.

کلیدواژه: ارتباط کمی ساختار-فعالیت، دوز کشنده داروها، همبستگی

### مقدمه

باشد [2]. در بسیاری از پژوهش‌های علمی انجام‌شده، داروها شایع‌ترین علت مسمومیت در کودکان عنوان شده‌اند [3 و 5]. مسمومیت‌های حاد و بحرانی به علت ورود مقادیر زیاد و ناگهانی سموم به بدن ایجاد می‌شوند و می‌توانند وخیم و خطرناک باشند. متوسط دوز کشنده که به‌صورت  $LD_{50}$  نشان داده می‌شود، عبارت است از مقدار معینی از یک سم که اگر روی یک عده از حیوانات آزمایشگاهی مورد مصرف قرار گیرد، به‌طور متوسط 50 درصد آنان را از بین می‌برد. هر چه مقدار  $LD_{50}$  بزرگتر باشد سمیت ماده کمتر است و هر چه  $LD_{50}$  یک دارو یا سم کمتر باشد قدرت کشندگی آن بیشتر خواهد بود.  $LD_{50}$  برحسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان استفاده‌شده برای تعیین درجه سمیت بیان می‌شود [6]. دوزهای مرگبار گزارش‌شده بر اساس بیشترین مقدار دوز دارو برحسب میلی‌گرم به هر کیلوگرم وزن نوزاد یا بزرگسال در نظر گرفته می‌شود. برای هر دارو، دوز مشخصی در بازار وجود دارد. گفتنی است که با توسعه روزافزون علم پزشکی، تعداد داروهای خطرناک برای نوزادان نیز افزایش یافته است [3].

با وجود این‌که داروهای بزرگسالان به‌گونه‌ای ساخته می‌شود که اطمینان حاصل شود یک واحد دوز دارو به‌طور معمول نباید باعث ایجاد سمیت شود، با این وجود وضعیت پیچیده‌تری برای کودکان به دلیل کم‌وزن بودن آن‌ها وجود دارد. به همین دلیل، تجزیه و تحلیل داروهایی که ممکن است برای کودکان کشنده باشد، بررسی شده است [8]. از آنجا که انجام آزمایش‌های بسیار، برای پی بردن به اثرهای گوناگون داروهای مختلف، نیاز به صرف زمان و هزینه‌های گزاف دارد، یکی از اهداف دانشمندان، به‌ویژه دانشمندان حوزه علوم دارویی، یافتن راه‌هایی است که بتواند با صرف زمان و هزینه کمتر، اثرهای دارویی ترکیب‌های مختلف را تا حد بالایی به‌دروستی پیش‌بینی کند. از این‌رو استفاده از روش‌های نظری و محاسباتی برای پیش‌بینی ویژگی‌ها و فعالیت این ترکیب‌ها ضروری به نظر می‌رسد [2 و 9].

یکی از مهم‌ترین کاربردهای روش‌های کمومتریکس، بررسی ارتباط بین ویژگی‌های مولکولی با ویژگی‌های ساختاری آنهاست. این نوع بررسی که به ارتباط کمی ساختار-فعالیت (QSAR) معروف است،

امروزه با توجه به صنعتی شدن جوامع بشری و افزایش فشارهای روحی که به علت عوامل شغلی و اجتماعی پیش می‌آیند، شیوع موارد مختلف مسمومیت بیش از هر زمانی جلب توجه می‌کند. به‌طور کلی سم، هرگونه ترکیب شیمیایی طبیعی، مصنوعی و یا دارویی است که می‌تواند باعث آسیب یا اختلال در عملکرد طبیعی یک عضو و گاهی مرگ آن گردد. در طبیعت همه‌چیز به‌طور بالقوه توان تبدیل شدن به سم را دارد. در نتیجه مسمومیت را می‌توان به عوارض نامطلوبی اطلاق کرد که به دنبال قرار گرفتن در معرض داروها، مواد شیمیایی و سایر مواد ایجاد می‌شود [1]. از طرفی افزایش انواع سم‌ها و داروهای در دسترس مردم نیز عامل مهمی است که به‌طور مستقیم باعث

بروز انواع مسمومیت می‌شود، به‌طوری‌که یکی از عمده‌ترین مشکلات بهداشت عمومی و از شایع‌ترین علل مراجعه به مراکز بهداشتی می‌باشد [2]. در مورد موارد مسمومیت تصادفی در گروه سنی یک تا پنج سال، شایع‌ترین علت مسمومیت ناشی از کنجکای بیش‌از اندازه کودکان خردسال و همچنین بی‌دقتی بزرگسالانی است که داروها و مواد شیمیایی خانگی را در دسترس آنها قرار می‌دهند [3]. بر اساس میزان سم واردشده به بدن، میزان جذب، حجم توزیع، قدرت و نوع ترکیب‌ها و بالاخره استعداد میزبان سبب بروز علائمی که به علائم مسمومیت مرسوم‌اند، می‌شود [4].

امروزه برای مقابله با انواع بیماری‌هایی که سلامت بشر را تهدید می‌کند روش‌های مختلف درمانی از جمله تجویز داروهای متنوع استفاده می‌گردد. در کنار مصرف این ترکیب‌های دارویی، ممکن است به دلیل در معرض قرار گرفتن و مصرف تصادفی این ترکیب‌ها، عوارض سوئی مانند مسمومیت متوجه سایر افراد سالم از جمله افراد در معرض خطر مانند کودکان شود، به‌نحوی‌که در مواردی حتی مصرف دوز پایینی از برخی ترکیب‌ها ممکن است برای کودکان خطرناک و گاهی کشنده

ایمیل نویسندگان مسئول: s.asadpour@sku.ac.ir; haddadi@sku.ac.ir

شباهت ساختاری داشته و میزان فعالیت یا ویژگی موردنظر آن‌ها در شرایط یکسان تعیین شده باشند. در این پژوهش، متوسط دوز کشنده که به صورت LD<sub>50</sub> نشان داده می‌شود، کورن و نچمانی برای یک مجموعه از ترکیب‌ها شامل 48 داروی مهم از جمله داروهای ضد آریتمی، ضدافسردگی، ضدسرطان، ضد مالاریا، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، ضد درد، مواد مخدر و مالتیپل اسکلروزیس بررسی‌هایی را انجام دادند. الگوی خطی QSAR با استفاده از یک مجموعه آموزشی از 38 مولکول تولید می‌شود. فهرست ترکیب‌های دارویی و مقدار متوسط دوز کشنده آن‌ها که می‌تواند یک کودک نو پا با وزن حدود 10 کیلوگرم را هنگام استفاده از قرص‌های در دسترس آن از بین ببرد، برای مجموعه آموزش و آزمون در جدول 1 ارائه شده است [13]. قدرت پیش‌بینی الگوهای حاصل با یک مجموعه آزمایش از 12 مولکول با توزیع یکسان فعالیت‌های زیستی بررسی شد. انتخاب مولکول‌های مجموعه آزمون با در نظر گرفتن این واقعیت است که مولکول‌های مجموعه آزمون نشان‌دهنده دامنه وسیعی از فعالیت‌های زیستی شبیه به مجموعه آموزش است.

#### دوز کشنده

در پژوهش حاضر، میزان متوسط دوز کشنده ثبت شده یا محاسبه شده داروها در هر کیلوگرم وزن کودک نوپای در معرض دارو، محاسبه شد و در نتیجه، سنجه LD<sub>50</sub> به‌عنوان متغیر وابسته مورد استفاده قرار گرفت.

میان فعالیت‌ها و ویژگی‌های متفاوت مولکول‌ها با ویژگی‌های ذاتی و ساختاری آن‌ها رابطه برقرار می‌کند [10].

در این پژوهش، پیش‌بینی دوز کشنده داروهای مختلف برای اطفال با بررسی ویژگی‌های ساختاری آن‌ها بررسی می‌شود. در این راستا، معادله‌های QSAR برای بررسی و پیش‌بینی میزان دوز کشنده آن‌ها گسترش داده می‌شود و از میان ویژگی‌های مختلف ساختاری، از مجموعه‌های شامل 8 توصیف‌کننده برای دستیابی به بهترین رابطه کمی میان توصیف‌کننده‌ها و فعالیت از طریق الگوهای همبستگی خطی چند متغیره و شبکه عصبی مصنوعی برای الگوسازی و پیش‌بینی میزان دوز کشنده داروها برای اطفال استفاده شده است [11 و 12].

#### روش‌های محاسباتی

مجموعه داده‌ها، سنج‌ها و روش‌های آماری مختلف که برای ایجاد و توسعه الگوهای آماری قابل‌توجه QSAR استفاده می‌شود در بخش‌های بعدی تشریح شده است.

#### داده‌های شیمیایی

در بررسی‌های QSAR، جمع‌آوری و انتخاب مجموعه داده‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و ترکیب‌هایی که بررسی می‌شوند، باید

جدول 1. متوسط دوز کشنده داروها برای اطفال مجموعه آموزش و آزمون

ردیف	نام ترکیب	مجموعه	LD <sub>50</sub> (mg)	ردیف	نام ترکیب	مجموعه	LD <sub>50</sub> (mg)
1	Amitriptyline	آموزش	15	25	Prasugrel	آموزش	0/7
2	Buprenorphine	آموزش	0/8	26	Propafenone	آموزش	40
3	Chlorpromazine	آموزش	25	27	Quinine	آموزش	80
4	Clozapine	آموزش	2/5	28	Repaglidine	آموزش	0/2
5	Codeine	آموزش	7	29	Sildenafil	آموزش	8
6	Dabigatran	آموزش	4	30	Sitagliptin	آموزش	0/3
7	Dalfampridine	آموزش	0/6	31	Theophylline	آموزش	8/4
8	Diltiazem	آموزش	15	32	Thioridazine	آموزش	15
9	Disopiramide	آموزش	15	33	Ticagrelor	آموزش	10
10	Fingolimod	آموزش	0/03	34	Tramadol	آموزش	11/6
11	Flecainide	آموزش	25	35	Venlafaxine	آموزش	6/4
12	Gabapentin	آموزش	130	36	Verapamil	آموزش	16/4
13	Glipizide	آموزش	0/1	37	Ziprasidone	آموزش	3
14	Glyburide	آموزش	0/1	38	Clopidogrel	آزمون	10
15	Hydrocodone	آموزش	1/5	39	Quinidine	آزمون	15
16	Hydroxychloroquine	آموزش	20	40	Methyl	آزمون	200
17	Imipramine	آموزش	15	41	Camphor	آزمون	100
18	Ivabradine	آموزش	0/14	42	Chloroquine	آزمون	20
19	Loxapine	آموزش	30	43	Chlorpropamide	آزمون	27
20	Methadone	آموزش	1	44	Desipramine	آزمون	15
21	Morphine	آموزش	0/7	45	Lamotrigine	آزمون	50
22	Nifedipine	آموزش	15	46	Procainamide	آزمون	70
23	Oxycodone	آموزش	1/7	47	Rivaroxaban	آزمون	3
24	Podophyllin	آموزش	15	48	Chlorpropamide	آزمون	27

مناسبی از مولکول‌ها برای ارزیابی الگو باشند. برای انتخاب مجموعه داده‌آزمون و آموزش، به کمک نرم‌افزار مینی‌تیب، آنالیز آنالیز مؤلفه اصلی انجام و نمودار  $PC_1$  برحسب  $PC_2$  رسم شد که بر اساس آن مجموعه آموزش و آزمون انتخاب شدند [16].

### انتخاب توصیف‌کننده‌ها

توصیف‌کننده‌های به‌دست‌آمده از مرحله قبل، به عنوان متغیرهای مستقل شناخته می‌شوند و ماتریس  $X$  را تشکیل می‌دهند و ویژگی موردنظر ما که متوسط دوز کشنده  $LD_{50}$  و بازده تولید است، متغیر وابسته است و با ماتریس  $Y$  نمایش داده می‌شود [11]. در این مورد، برای کاهش فراوانی موجود در ماتریس داده‌های توصیف‌کننده، همبستگی و ارتباط میان هر کدام از آن‌ها با متغیر متوسط دوز کشنده  $LD_{50}$  و بازده تولید هر مولکول آزمایش شد و توصیف‌کننده‌هایی که مقدارهای بالایی همبستگی ( $R > 0/95$ ) را نشان دادند، شناسایی شدند. برای هر دسته از توصیف‌کننده‌ها تنها یکی از آن‌ها برای ساخت الگو نهایی QSRR نگهداشته شد و بقیه آن‌ها حذف شدند [17]. در گام بعد توصیف‌کننده‌هایی با مقدارهای ثابت برای همه مولکول‌ها و یا دارای مقدار نزدیک به صفر نیز حذف شدند و ستون‌هایی که دارای تنها 10 درصد مقدار غیر صفر بودند نیز حذف شدند. در پژوهش حاضر، بعد از کاهش دستی تعداد توصیف‌کننده‌ها، برای به‌دست آوردن بهترین نتیجه‌ها با درصد خطای پایین و توصیف‌کننده‌های مناسب، از برنامه SPSS با روش همبستگی خطی چندگانه گام‌به‌گام برای تولید الگوی همبستگی خطی چندگانه استفاده کردیم [18]. در پایان برای الگوسازی متوسط دوز کشنده  $LD_{50}$  برای داروها، تعداد 8 توصیف‌کننده انتخاب و برای تولید انواع الگوهای خطی و غیرخطی مورد استفاده قرار گرفت. توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده در جدول 2 معرفی شده‌اند.

### ارزیابی توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده

در ادامه، با توجه به این‌که توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده برای تولید یک الگوی مناسب می‌بایست مستقل از یکدیگر باشند، جدول ماتریس ضریب‌های همبستگی برای توصیف‌کننده‌های الگو بررسی شد. داده‌های

مقدارهای  $LD_{50}$  داروهای مورد بررسی، طیف وسیعی از 0/1 تا 200 میلی‌گرم را در برمی‌گیرد.

### محاسبه توصیف‌کننده‌های مولکولی

برای محاسبه توصیف‌کننده‌های مولکولی، در ابتدا ساختار مولکولی ترکیب‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار "کم‌در" از زیرمجموعه‌های نرم‌افزار قدرتمند "کم‌آفیس" به‌دقت رسم و به‌صورت قابل‌پذیرش برای نرم‌افزار تبدیل شدند [14]. در گام بعد، ساختار سه‌بعدی این ترکیب‌ها با استفاده از نرم‌افزار "کم‌تری‌دی" به دست آمد. در ادامه بعد از رسم شکل مولکول‌های موردنظر، برای انجام گام‌های بعدی مطالعه QSRR و تولید توصیف‌کننده‌ها، ساختار مولکول‌های رسم شده باید بهینه شده و در پایین‌ترین سطح انرژی پایه و پایدارترین حالت ممکن باشند. بدین منظور، بهینه‌سازی انرژی برای هر مولکول با استفاده از الگوریتم‌های مختلف از جمله  $MM_2$  آلینجر در مجموعه "کم‌آفیس" انجام شد و اطلاعات بهینه فراوانی مانند زاویه‌های پیوندی، طول پیوندها، بار اتم‌ها و انرژی تشکیل مولکول‌ها به دست آمد. توصیف‌کننده‌های مولکولی با استفاده از نرم‌افزار در آگون نسخه 5/4 محاسبه و تولید شدند [15]. توصیف‌کننده‌های تولیدشده شامل هیجده دسته از توصیف‌کننده‌های فیزیکوشیمیایی، ترمودینامیکی الکترونی و فضایی بودند.

### انتخاب مجموعه آموزش و آزمون

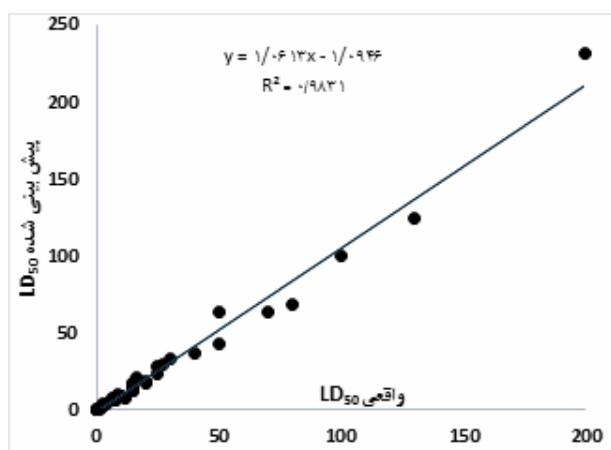
در روش‌های QSAR حدود 80 درصد داده‌ها به‌عنوان مجموعه آموزش و 20 درصد باقیمانده به‌عنوان مجموعه آزمون مورد استفاده قرار می‌گیرند. در روش تصادفی ممکن است تعداد مولکول‌های انتخابی از یک قسمت زیاد باشد و همبستگی بالایی باهم داشته باشند و از قسمت دیگر مولکولی انتخاب‌نشده باشد، در نتیجه ارزیابی درستی از الگو انجام نمی‌شود، بنابراین بهتر است از آنالیز مؤلفه اصلی (PCA) استفاده شود که بیشترین پراکندگی مولکول‌ها و بیشترین واریانس را در نظر می‌گیرد. ویژگی دیگر آنالیز مؤلفه اصلی این است که همبستگی بین مؤلفه‌ها را تقریباً صفر در نظر می‌گیرد. بنابراین می‌توان با استفاده از آنالیز مؤلفه اصلی مولکول‌هایی را به‌عنوان مجموعه آزمون انتخاب کرد که نماینده

جدول 2. ویژگی‌های توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده برای متوسط دوز کشنده داروها برای اطفال

مخفف	نام کامل	گروه	ردیف
R2u+	R maximal autocorrelation of lag 2/unweighted	GETAWAY descriptors	1
MATS1v	Moran autocorrelation of lag 1 weighted by van der Waals volume	2D autocorrelations	2
HATS7v	leverage-weighted autocorrelation of lag 7/weighted by van der Waals volume	GETAWAY descriptors	3
SPAM	Average span R	Geometrical descriptors	4
E1v	1 <sup>st</sup> component accessibility directional WHIM index/weighted by van der Waals volume	WHIM descriptors	5
Mor06m	signal 06/weighted by atomic masses	3D-MorSE descriptors	6
G2p	2 <sup>nd</sup> component symmetry directional WHIM index/weighted by atomic polarizabilities	WHIM descriptors	7
GATS1m	Geary autocorrelation - lag 1/weighted by atomic masses	2D autocorrelations	8

پیش‌بینی‌شده با الگوی همبستگی خطی چندگانه در جدول 4 گزارش شده است.

برای بررسی میزان اعتبار معادله همبستگی خطی چندگانه پیشنهادشده، مقدارهای LD<sub>50</sub> مشاهده‌شده نسبت به مقدارهای پیش‌بینی‌شده مطابق با معادله QSRR به‌وسیله توصیف‌کننده‌های مولکولی، در شکل 1 رسم‌شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، مقدارهای مشاهده‌شده دارای همخوانی خوبی با مقدارهای پیش‌بینی‌شده بوده و یک همبستگی خطی را بین مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده برای سنج LD<sub>50</sub> نشان می‌دهد که بیانگر معتبر بودن معادله است. همچنین، نمودار خطای باقیمانده الگوی همبستگی خطی چندگانه به‌دست آمده برای متوسط دوز کشنده داروها در حین مرحله‌های آموزش و آزمون، در شکل 2 نشان داده‌شده است که نشان می‌دهد که داده‌ها و نتایج به‌دست‌آمده فاقد خطای سیستماتیک می‌باشند و الگو از اعتبار خوبی برخوردار است.



شکل 1. مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده متوسط دوز کشنده داروها در الگوی خطی همبستگی خطی چندگانه.

موجود در جدول 3 نشان می‌دهد که توصیف‌کننده‌ها همبستگی قابل‌توجهی با یکدیگر ندارند و این مؤید آن است که توصیف‌کننده‌های واردشده در الگو، جنبه‌های متفاوتی از ساختار مولکول را نشان می‌دهند و عملاً مستقل هستند [19].

### ارزیابی الگوی خطی همبستگی خطی چندگانه

در این مرحله، توصیف‌کننده‌های حاصل از انتخاب ابتدایی، با روش همبستگی خطی چندگانه مرحله‌ای، بر اساس الگوی انتخاب روبه‌جلو و حذف رو به عقب (روش مرحله‌ای) جهت غربال و انتخاب بهترین توصیف‌کننده‌های موردنیاز با استفاده از نرم‌افزار SPSS 13 ارزیابی شدند. داده‌های واردشده به SPSS، ماتریسی را تشکیل می‌دهند که تعداد سطرهاي آن برابر با تعداد ترکیب‌ها و تعداد ستون‌های آن برابر با تعداد توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده است. از بین چندین الگوی به‌دست آمده، الگویی که دارای ضریب همبستگی و خطای استاندارد کم باشد، به‌عنوان الگوی مناسب انتخاب می‌شود.

معادله‌ی 1 بیان‌کننده الگوی انتخابی برای متوسط دوز کشنده داروها برای اطفال در الگوسازی خطی همبستگی خطی چندگانه می‌باشد:

$$Y = -3.4885 + 615.8518(R2u+) + 172.9840(MATS1v) - 216.5627(HATS7v) - 410.7617(SPAM) + 128.0941(E1v) - 4.1835(Mor06m) + 713.1737(G2p) + 19.5627(GATS1m) \quad (1)$$

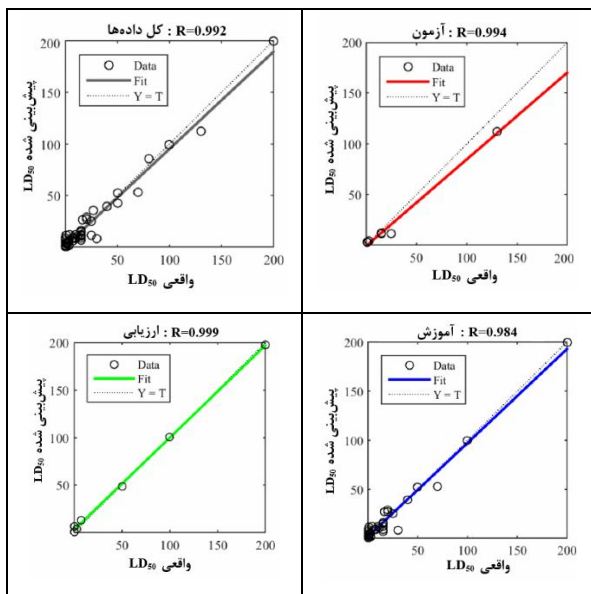
در این معادله، Y دوز کشنده دارو و R2u+ و MATS1v و HATS7v و SPAM و E1v و Mor06m و G2p و GATS1m توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده هستند، علامت مثبت نشان‌دهنده نسبت مستقیم توصیف‌کننده با متوسط دوز کشنده داروست، یعنی با افزایش مقدار توصیف‌کننده، مقدار دوز کشنده دارو نیز افزایش می‌یابد. همچنین، علامت منفی نشان‌دهنده نسبت معکوس میزان توصیف‌کننده با متوسط دوز کشنده هست، بدین معنا که با افزایش میزان این توصیف‌کننده، متوسط دوز کشنده نیز کاهش می‌یابد و بالعکس. مقادیر مربوط به مقدار دوز کشنده تجربی و

جدول 3. ماتریس همبستگی توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده در الگوی نهایی همبستگی خطی چندگانه برای متوسط دوز کشنده داروها برای اطفال

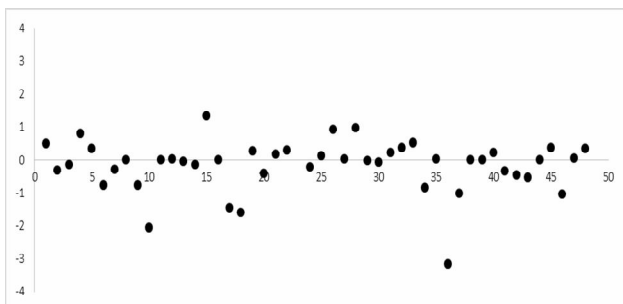
	R2u+	MATS1v	HATS7v	SPAM	E1v	Mor06m	G2p	GATS1m
R2u+	1							
MATS1v	-0/09055	1						
HATS7v	-0/07337	0/183	1					
SPAM	0/416	-0/138	-0/267	1				
E1v	-0/126	-0/159	-0/131	0/159	1			
Mor06m	-0/214	0/221	-0/107	-0/142	-0/264	1		
G2p	0/528	0/119	-0/206	0/360	-0/305	-0/252	1	
GATS1m	-0/150	-0/351	-0/049	-0/012	-0/086	0/033	0/363	1

جدول 4. مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده با همبستگی خطی چندگانه برای متوسط دوز کشنده داروها

شماره مولکول	مجموعه	LD <sub>50</sub> (mg) تجربی	LD <sub>50</sub> (mg) پیش‌بینی‌شده	باقی‌مانده	درصد خطای نسبی
1	آموزش	15	16/1953	-1/1953	-7/969
2	آموزش	0/8	0/9388	-0/1388	-17/345
3	آموزش	25	22/9874	2/0126	8/051
4	آموزش	2/5	2/3959	0/1041	4/165
5	آموزش	7	8/3459	-1/3459	-19/227
6	آموزش	4	4/6033	-0/6033	-15/084
7	آموزش	0/6	0/7347	-0/1347	-22/443
8	آموزش	15	13/2959	1/7042	11/361
9	آموزش	15	16/7684	-1/7684	-11/789
10	آموزش	0/03	0/0279	0/0021	6/872
11	آموزش	25	28/1090	-3/1090	-12/436
12	آموزش	130	124/0235	5/9765	4/597
13	آموزش	0/1	0/1139	-0/0139	-13/865
14	آموزش	0/1	0/0985	0/0015	1/544
15	آموزش	1/5	1/4909	0/0091	0/605
16	آموزش	20	18/2348	1/7651	8/825
17	آموزش	15	13/0904	1/9096	12/731
18	آموزش	0/14	0/1208	0/0192	13/696
19	آموزش	30	32/9023	-2/9023	-9/674
20	آموزش	1	0/9027	0/0973	9/734
21	آموزش	0/7	0/8131	-0/1131	16/154
22	آموزش	15	17/0301	2/0301	-13/534
23	آموزش	1/7	1/6729	0/0271	1/594
24	آموزش	15	16/9371	-1/9371	-12/914
25	آموزش	0/7	0/7936	-0/0936	-13/373
26	آموزش	50	63/1576	-13/1576	-26/315
27	آموزش	40	37/0417	2/9583	7/396
28	آموزش	80	68/2358	11/7642	14/705
29	آموزش	0/2	0/3409	-0/1409	-70/429
30	آموزش	8	6/0134	1/9866	24/832
31	آموزش	0/3	0/2675	0/0325	10/822
32	آموزش	8/4	10/3976	-1/9976	-23/780
33	آموزش	15	12/6192	2/3808	15/872
34	آموزش	10	8/3630	1/6370	16/370
35	ارزیابی	11/6	8/2046	3/3954	29/271
36	ارزیابی	6/4	7/1671	1/7629	-11/946
37	ارزیابی	16/4	20/6234	-3/2234	-25/753
38	ارزیابی	3	3/0577	-0/0577	-1/923
39	ارزیابی	20	18/0513	1/9487	9/744
40	ارزیابی	10	9/5426	0/4574	5/574
41	ارزیابی	15	14/6150	0/3850	2/567
42	آزمون	200	231/2541	-31/2541	-15/627
43	آزمون	100	99/9320	0/0680	0/068
44	آزمون	27	30/2515	-3/2515	-12/042
45	آزمون	15	14/1023	0/8977	5/9846
46	آزمون	50	43/3401	6/6599	13/319
47	آزمون	70	76/7260	-6/7260	9/608
48	آزمون	3	3/5017	-0/5017	-16/723



شکل 3. مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده دوز کشنده داروها در الگوی خطی شبکه عصبی مصنوعی برای گروه‌های آموزش، آزمون، اعتبارسنجی و کل.

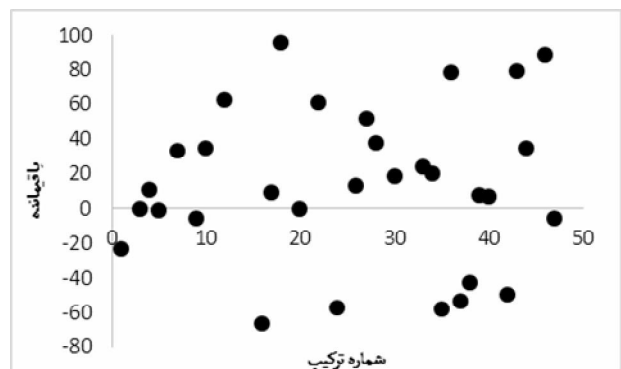


شکل 4. نمودار خطای باقیمانده نتایج مدل ANN برای متوسط دوز کشنده داروها.

همخوانی بسیار خوبی با مقدارهای پیش‌بینی‌شده داشته و یک همبستگی غیرخطی آرمانی را بین مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده برای سنجه LD<sub>50</sub> نشان می‌دهد که بیانگر معتبر بودن این الگوست. همچنین، نمودار خطای باقیمانده الگوی شبکه عصبی مصنوعی به‌دست‌آمده برای متوسط دوز کشنده داروها برای مجموعه‌های آموزش، ارزیابی و آزمون در شکل 4 نشان داده‌شده است که نشان‌دهنده اعتبار خوب این الگو برای پیش‌بینی این سنجه است به‌طوری‌که علیرغم نشان‌دادن عدم وجود خطای سیستماتیک در الگوی تولیدشده، پراکندگی خطای کمتری نیز به نسبت الگوی همبستگی خطی چندگانه مشاهده شده است.

### نتیجه‌گیری

یک الگوی قوی کمک می‌کند تا از طریق آن، بدون صرف زمان و هزینه، پیش‌بینی درستی از فعالیت مورد مطالعه بر روی ترکیب‌های جدید داشته باشیم، در این پژوهش، الگوسازی رگرسیون خطی چندگانه و



شکل 2. نمودار خطای باقیمانده نتایج الگوی همبستگی خطی چندگانه برای متوسط دوز کشنده داروها.

### شبکه عصبی

شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) برگرفته از نظام‌های یادگیری طبیعی عصبی زیستی است که در آن‌ها یک مجموعه پیچیده از نورون‌های به هم متصل در کار یادگیری دخیل هستند. عنصر کلیدی این الگو از تعداد زیادی نورون با ارتباط‌های قوی داخلی که هماهنگ باهم برای حل مسائل مخصوص کار می‌کنند، تشکیل شده‌اند. یک شبکه عصبی مصنوعی برای انجام یک کار مشخص مانند تشخیص الگو یا طبقه‌بندی داده‌ها در طی فرآیند آموزش سازمان‌دهی می‌شود [20]. در ادامه، برای یافتن ارتباط‌های غیرخطی میان توصیف‌کننده‌های مولکولی و مقدارهای متوسط دوز کشنده داروها به‌عنوان متغیر وابسته، از الگوی شبکه عصبی مصنوعی استفاده شد. در میان شبکه‌های عصبی موجود در این پژوهش، ما از شبکه پرسپترون چندلایه (MLP) با الگوریتم پس انتشار خطا استفاده نمودیم. ماتریس داده‌ها بر اساس انتخاب تصادفی به سه گروه آموزش (70 درصد)، اعتبارسنجی (15 درصد) و آزمون (15 درصد) تقسیم شدند. با مجموعه آموزشی، الگو ایجاد و با مجموعه اعتبارسنجی الگوی ایجادشده ارزیابی می‌شود. در حقیقت مجموعه آموزشی و اعتبارسنجی در ایجاد الگو نقش دارند و مجموعه آزمون برای ارزیابی الگو استفاده می‌شود. به‌طور معمول، ضریب‌ها به صورت تصادفی در مرحله اول آموزش شبکه تخصیص داده می‌شود و در طول تکرار آن‌ها بهینه و عملکرد شبکه افزایش می‌یابد. در پژوهش حاضر، از شبکه سه لایه (لایه ورودی، یک لایه پنهان و لایه خروجی) استفاده شد که با توجه به حجم داده‌ها، این شبکه جواب بهینه‌ای داشته است. شبکه سه لایه با 10 نورون در لایه مخفی، تابع آموزش TRAINLM، تابع انتقال TANSIG با شیب یک و 2300 دور یادگیری به‌عنوان شبکه بهینه انتخاب شد و ضریب همبستگی در داده‌های آزمون به 0/994 رسید. مقدارهای مربوط به مقدار دوز کشنده تجربی و پیش‌بینی‌شده با الگوی شبکه عصبی مصنوعی در جدول 5 گزارش شده است.

در ادامه با بررسی نتایج دست آمده از این روش و برای بررسی میزان اعتبار معادله غیرخطی شبکه عصبی مصنوعی پیشنهادشده، مقدارهای LD<sub>50</sub> مشاهده‌شده نسبت به مقدارهای پیش‌بینی‌شده از معادله QSRR با توصیف‌کننده‌های مولکولی و محاسبه ضریب همبستگی داده‌های آموزش، آزمون، ارزیابی و ضریب کل در شکل 3 نشان داده‌شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، مقدارهای مشاهده شده



جدول 5. مقدارهای تجربی و پیش‌بینی‌شده با شبکه عصبی برای متوسط دوز کشنده داروها

شماره مولکول	مجموعه	LD <sub>50</sub> (mg) تجربی	LD <sub>50</sub> (mg) پیش‌بینی‌شده	باقی‌مانده	درصد خطای نسبی
1	آموزش	20	20/4959	-0/496	-2/4794
2	آموزش	25	24/6783	0/322	1/2869
3	آموزش	2/5	2/3453	0/155	6/1862
4	آموزش	7	7/7835	-0/783	-11/1921
5	آموزش	4	4/3458	-0/346	-8/6440
6	آموزش	15	14/2349	0/765	5/1009
7	آموزش	15	14/7024	0/297	1/9819
8	آموزش	0/03	0/0322	-0/002	-7/4476
9	آموزش	25	24/2342	0/766	3/0631
10	آموزش	130	127/9437	2/056	1/5818
11	آموزش	0/1	0/0999	0/000	0/0702
12	آموزش	0/1	0/1321	-0/032	-32/1709
13	آموزش	1/5	1/4531	0/050	3/3333
14	آموزش	20	19/8598	0/140	0/7012
15	آموزش	15	16/3499	-1/350	-8/9990
16	آموزش	0/14	0/1358	0/005	3/6009
17	آموزش	50	48/5552	1/445	2/8897
18	آموزش	30	28/3925	1/607	5/3583
19	آموزش	1	1/2673	-0/267	-26/7343
20	آموزش	15	14/5921	0/408	2/7192
21	آموزش	1/7	1/8737	-0/174	-10/2149
22	آموزش	15	15/2952	-0/295	-1/9677
23	آموزش	70	77/0296	-7/030	-10/0423
24	آموزش	40	39/7738	0/226	0/5655
25	آموزش	15	15/1352	-0/135	-0/9014
26	آموزش	80	80/9187	-0/919	-1/1483
27	آموزش	0/2	0/2354	-0/035	-17/2500
28	آموزش	8	8/9689	-0/969	-12/1117
29	آموزش	0/3	0/2747	0/025	8/4500
30	آموزش	8/4	8/3206	0/079	0/9457
31	آموزش	15	15/2347	-0/235	1/5645-
32	آموزش	11/6	11/9835	-0/383	-3/3056
33	آموزش	6/4	6/9346	-0/535	-8/3529
34	آموزش	3	2/1527	0/847	28/2425
35	ارزیابی	0/8	0/8345	-0/034	-4/3167
36	ارزیابی	100	96/8411	3/159	3/1589
37	ارزیابی	27	25/9855	1/015	3/7575
38	ارزیابی	0/7	0/7023	-0/002	-0/3342
39	ارزیابی	50	49/9956	0/004	0/0088
40	ارزیابی	10	10/2344	-0/234	-2/3435
41	ارزیابی	16/4	16/0548	0/340	2/0741
42	آزمون	15	14/5262	0/474	3/1585
43	آزمون	10	9/4498	0/550	5/5012
44	آزمون	0/6	0/6048	-0/005	-0/8122
45	آزمون	15	15/3784	-0/378	-2/5228
46	آزمون	200	198/9535	1/046	0/5232
47	آزمون	0/7	0/7634	-0/063	-9/0699
48	آزمون	3	3/3458	-0/346	-11/5291

- 7) A. Philippakis, D. Hemenway, D. M. Alexe, N. Dessypris, T. Spyridopoulos, E. Petridou, *Inj. Prev.* 10 (2004) 79.
  - 8) H. Joghataee, S. M. Mirakbari, S.S. Moosavi, F. Farnaghi, *Internet J. Pediatr. Neonatol.* 2 (2002) 75.
  - 9) C. Einax, H.W. Zwanziger, S. Geiss, *Chemometrics in Environmental Analysis*, John Wiley & Sons, 1997.
  - 10) S.N. Deming, Y. Michotte, D.L. Massart, L. Kaufman, B.G.M. Vandeginste, *Chemometrics: A Textbook*, Elsevier, 1988.
  - 11) C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1616.
  - 12) D.F. Andrews, *Technometrics* 16 (1974) 523.
  - 13) G. Koren, A. Nachmani, *Clin. Drug Investig.* 39 (2019) 217.
  - 14) A. Zielesny, 2005.
  - 15) V. Consonni, A. Mauri, M. Pavan, TALETE Srl-Milano, Italy, 2007.
  - 16) R. Meyer and D. Krueger, *Minitab Guide to Statistics*, Prentice Hall PTR, 2001.
  - 17) N. Zohari, M.H. Keshavarz, S.A. Seyedsadjadi, *J. Therm. Anal. Calorim.* 117 (2014) 423.
  - 18) S. Inc, *SPSS Base 14.0 User's Guide* (Prentice Hall, 2005).
  - 19) M.H. Keshavarz, M. Hayati, S. Ghariban-Lavasani, N. Zohari, *Zeitschrift Für Anorg. Und Allg. Chemie* 642 (2016) 182.
  - 20) S. Haykin, *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, Prentice Hall PTR, 1994.
- الگوی غیرخطی شبکه عصبی پرسپترون چندلایه برای یک مجموعه از ترکیب‌های دارویی با مقدارهای متفاوت از متوسط دوز کشنده برای اطفال نوپا صورت گرفت. نتایج در این پژوهش نشان می‌دهد با این‌که الگوی همبستگی خطی چندگانه قابلیت پیش‌بینی خوبی از خود نشان داد و ضریب همبستگی 0/98 به دست آمد، الگوی شبکه عصبی ارائه‌شده با استفاده از توصیف‌کننده‌های انتخاب‌شده، دارای توانایی مناسب‌تری برای پیش‌بینی مقدارهای دوز کشنده داروهای مهم برای اطفال است و ضریب همبستگی 0/99 به دست آمد. علاوه بر این، الگوی شبکه عصبی پیشنهادی از پایداری کافی نیز برخوردار است. به‌طور کلی، مقایسه نتایج دو روش همبستگی خطی چندگانه و شبکه عصبی، برتری روش شبکه عصبی را نسبت به روش همبستگی خطی چندگانه برای پیش‌بینی فعالیت‌های مورد مطالعه در هر دو پژوهش را نشان می‌دهد و شبکه عصبی در مقایسه با روش‌های خطی می‌تواند نتایج مناسب و بهینه‌ای داشته باشد.

## مراجع

- 1) B. Azkunaga, S. Mintegi, N. Salmón, Y. Acedo, and L. A. Del, in *An. Pediatr.* (Barcelona, Spain 2003) 2013, pp. 355-360.
- 2) S. Sahin, K.B. Carman, E.C. Dinleyici, *Iran. J. Pediatr.* 21 (2011) 479.
- 3) J. Lourenço, B.M.A. Furtado, C. Bonfim, *Acta Paul. Enferm.* 21 (2008) 282.
- 4) Y. Bentur, N.D. Obchinikov, A. Cahana, N. Kovler, A. Bloom-Krasik, O. Lavon, B. Gurevych, Y. Lurie, *Isr. Med. Assoc. J.* 12 (2010) 554.
- 5) C. Chien, J.L. Marriott, K. Ashby, J. Ozanne-Smith, *J. Paediatr. Child Health* 39 (2003) 264.
- 6) R. Özdemir, B. Bayrakci, Ö. Tekşam, B. Yalçın, G. Kale, *Turk. J. Pediatr.* 54 (2012) 251.