



مطالعه ارتباط کمی ساختار-فعالیت مشتقات جدید بی فنیل به عنوان لیگاندهای گیرنده کانابینوئید نوع دو (CB₂) با استفاده از توصیف کننده‌های مکانیک کوانتومی

نصرت مددی ماهانی^{۱*}، علیرضا محدثی زرنندی^۱، نجمه محمدی^۱

^۱دانشگاه پیام نور، گروه شیمی، ۱۵۳۵۹۴۶۵۷، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۲/۱۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۳/۰۷، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۴/۱۸

چکیده

مطالعه رابطه کمی ساختار و فعالیت (QSAR) برای پیش بینی فعالیت مشتقات جدید بی فنیل کربوکسامید به عنوان لیگاند و پیش بینی فعالیت ضد عوارض توهم‌زای این ترکیبات در هنگام فعال شدن گیرنده CB₂ استفاده شد. فعالیت مشتقات بی فنیل کربوکسامید با استفاده از توصیف گرهای کوانتومی با روش تئوری تابعیت چگالی (DFT) و سطح B3LYP / 6-31G مدل سازی شد. در این مطالعه مدل سازی با استفاده از روش آنالیز حداقل مربعات جزئی (PLS)، روش تحلیل مؤلفه های اصلی (PCA) و رگرسیون خطی چندگانه (MLR) انجام شد. نتایج نشان داد که روش MLR برای پیش بینی فعالیت مشتقات بی فنیل کربوکسامید رضایت بخش بود. اما در میان این مدل ها روش دوم رابطه بهتری بین مقادیر تجربی و محاسبه شده فعالیت نشان می دهد. در روش MLR یک مدل با معادله خطی، شش پارامتری ارائه شد. مقادیر پیش بینی شده، همبستگی مناسبی با نتایج تجربی دارند. نتایج به دست آمده، نشان داد که روش MLR با استفاده از توصیفگرهای مکانیک کوانتومی برای پیش بینی فعالیت مشتقات بی فنیل کربوکسامید مفیدتر می باشد.

واژه های کلیدی: توصیف کننده‌های مکانیک کوانتومی، بی فنیل کربوکسامید، گیرنده کانابینوئید، رابطه کمی ساختار-فعالیت، تئوری تابعیت چگالی.

۱. مقدمه

گیرنده های کانابینوئید، نوعی از گیرنده‌های سطح سلول هستند که به خانواده گیرنده‌های پروتئین جی تعلق دارند. پروتئین جی، پروتئینی است که می تواند گوانوزین تری فسفات را به گوانوزین دی فسفات تبدیل نماید [۱]. دو نوع گیرنده اندوکانابینوئید کشف

*عهدہ دار مکاتبات: نصرت مددی ماهانی

نشانی: دانشگاه پیام نور، گروه شیمی، ۱۵۳۵۹۴۶۵۷، تهران، ایران

پست الکترونیک: E-mail: nmmadady@gmail.com

تلفن: ۰۳۴۳۳۵۳۶۴۷

شده است که اثرات آنها با هم فرق دارد. هر دو در بدن و بیشتر در مغز و سیستم ایمنی بدن یافت می‌شوند. گیرنده های CB_1 عمدتاً در سیستم اعصاب مرکزی و همچنین در مناطقی شامل طحال، قلب، اندام‌های تناسلی و بافت چربی هستند. ولی گیرنده های مرکزی CB_1 در زمان استفاده از ترکیبات شیمیایی عوارض جانبی روان گردان از خود نشان می‌دهند. گیرنده CB_2 به طور گسترده در سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی، سیستم قلب و عروق، استخوان، کبد، کلیه و روده متمرکز شدند [۴-۲]. گیرنده های CB_1 و CB_2 به عنوان درمانی بالقوه برای اهداف درمان بیماری‌های مختلف از جمله التهاب حاد و مزمن، اختلالات عصبی غذا خوردن و درد عصبی و پوکی استخوان هستند [۷-۵]. QSAR روشی است که سعی دارد تا ارتباط بین ویژگی‌های ساختاری ترکیبات و عملکرد آن‌ها را پیدا کند. این شاخص‌های فیزیکوشیمیایی که شامل پارامترهای مشخص کننده هیدروفوبیستی^۱، توپولوژی^۲ و ویژگی الکترونی و اثرات فضایی هستند، به روش‌های آزمایشگاهی و یا با استفاده از روش‌های محاسباتی تعیین می‌شوند.

سنتز ترکیبات جدید فنیل کربوکسامید به عنوان لیگاند انتخابی در گیرنده CB_2 و ارزیابی دارویی این ترکیبات برای کم کردن اثرات ناخواسته که اخیراً توسط برتینی^۳ و همکارانش انجام شد [۸]. مطالعه QSAR مشتقات بی فنیل بنزوفوران-بنزوتیوفن توسط کاشیک^۴ و همکارانش مورد بررسی قرار گرفته است [۹]. همچنین سنتز و مطالعات QSAR مشتقات بنزومیدازول دی فنیل پیریدین به عنوان عامل-های ضد باکتری توسط شارما^۵ و همکارانش مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۰]. آنالیز QSAR یک سری از مشتقات دی فنوکسین هالوژندار و بی فنیل با استفاده از روش‌های حداقل مربعات جزئی (PLS) و تفاوت توپولوژیکی حداقل (MTD) انجام گرفته است [۱۱]. همچنین مطالعات محاسباتی بر روی مشتقات بی فنیل بر اساس آنالیز آرایشی و پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی ترکیبات بی فنیل کلردار مورد تحقیق قرار گرفته است [۱۲].

داینامیک مولکولی، شبیه سازی دینامیک مولکولی و مطالعات 3D-QSAR بر روی فعالیت استروژنیک ترکیبات بی فنیل کلرینه نیز مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۳]. سنتز، فعالیت بیولوژیکی و مدل سازی مولکولی جدید ترکیبات کربوکسامید بی فنیل به عنوان لیگاند قوی و انتخابی گیرنده CB_2 که توسط سیمون برتینی^۶ و همکارانش انجام شد [۱۴]. هدف از این تحقیق، بررسی رابطه ساختار و فعالیت مشتقات جدید بی فنیل کربوکسامید به عنوان لیگاند و اتصال به گیرنده‌های کانابینوئید CB_2 و پیش‌بینی فعالیت ضد عوارض توهم‌زای این ترکیبات در هنگام فعال شدن این گیرنده است.

۲. روش‌های محاسباتی

مراحل اصلی کار در QSAR عبارتند از: جمع آوری و پیش پردازش داده‌ها، محاسبه و غربال‌گری توصیف کننده‌ها، انتخاب متغیر، مدلسازی و ارزیابی مدل.

¹ Hydrophobicity

² Topology

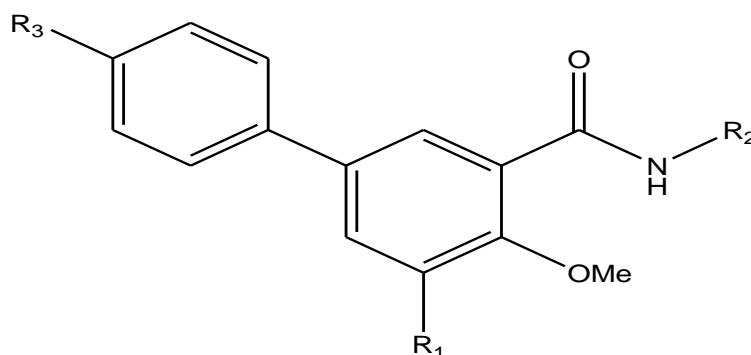
³ Bertini

⁴ Kaushik

⁵ Sharma

⁶ Simone Bertini

یک سری از مشتقات بی فنیل کربوکسامید که صحت فعالیت آن‌ها اندازه گیری و تأیید شده است، انتخاب گردید. ساختار کلی مشتقات بی فنیل کربوکسامید در شکل (۱) و داده های فعالیت آن‌ها در جدول (۱) آورده شده است. پس از بهینه سازی ساختارها با استفاده از روش تنوری تابعیت چگالی در سطح B3LYP و مجموعه پایه (6-31G)، تعداد ۲۲ توصیف کننده ی مکانیک کوانتومی به دست آمد. هر توصیف کننده نشان دهنده میزان تأثیر یک ویژگی ساختاری یا الکترونی مولکول، بر روی کمیت مورد مدل سازی می باشد. همچنین باید توجه داشت که بیش از ۹۰٪ توصیف کننده هایی که مقادیر یکسان و یا کمتر از ۱۰٪ مقادیر غیر صفر دارند، حذف شوند. پس از اینکه توصیف کننده های غیر ضروری را حذف شد، آنهایی را که بیشترین میزان ارتباط با فعالیت عوارض ضد تومورزای اتصال به گیرنده های CB₂ را داشته باشند، برای مدل سازی انتخاب می گردند و برای این کار می توان از روش های گوناگونی مثل الگوریتم ژنتیکی - رگرسیون خطی، رگرسیون خطی چند متغیره استفاده کرد.



شکل ۱. ساختار کلی بی فنیل کربوکسامید

۳. نتایج و بحث

پس از حذف توصیف کننده های غیر ضروری، توصیف کننده هایی را که بیشترین میزان ارتباط با فعالیت عوارض ضد تومورزای اتصال به گیرنده های CB₂ را داشته باشند، با استفاده از روش هایی مانند رگرسیون خطی چند متغیره برای مدل سازی انتخاب گردید. رگرسیون خطی چند متغیره را انجام داده که در این مرحله تعداد زیادی مدل به دست آمد که باید از بین آن‌ها مدلی را که نسبت به سایر مدل‌ها ارجحیت دارد، انتخاب نمود. در مدل انتخاب شده تعداد ۶ توصیف کننده وارد مدل شدند.

$$CB_2 = 371209.658 - 45945.472 * (LUMO) - 2270758.177 * (\eta) - 15549.448 * (\sigma) - 29.711 * (S) + 309.358 * (DM) - 57.609 * (\Delta G)$$

$$R=0.955 \quad R^2=0.911 \quad F=6.528 \quad S.E=528.72$$

بین توصیف کننده های کوانتومی که در بهترین مدل به دست آمد، ماتریس همبستگی محاسبه شد که در جدول (۲) ارائه شده اند. همانطور که در این جدول دیده می شود، توصیف کننده ها با یکدیگر همبستگی بالایی ندارند. این مطلب بیانگر آن است که هر یک از توصیف کننده های وارد شده در مدل جنبه های متفاوتی از ساختمان های مولکولی را عرضه می نمایند. علاوه بر این، همبستگی پایین توصیف کننده ها، اعتبار مدل به دست آمده و رضایت بخش بودن نتایج را نیز نشان می دهد.

جدول ۱. ساختار لیگاندها به همراه داده فعالیتشان در ساختار کلی بی فیل کربوکسامید (۸)

ترکیب	R ₁	R ₂	R ₃	CB ₁	CB ₂	K _i (nM)
						S.I. ^b
1a	n-butyl	cycloheptyl	H	۱۸۵۹	۳۵۲	۵/۳۰
1b	n-butyl	trans-4-methylcyclohexyl	H	۳۶۰۸	۲۳۹۰	۰/۷۰
1c	n-butyl	cis-4-methylcyclohexyl	H	۵۴۹	۱۲۶۲	۲/۳۰
1d	n-butyl	cycloheptyl	F	۶۱۱۱	۱۶۶	۳۶/۸۰
1e	n-butyl	trans-4-methylcyclohexyl	F	≥۱۰۰۰۰	۱۷۶۳	≥۵/۸۰
1f	n-butyl	cis-4-methylcyclohexyl	F	۲۵۲۳	۱۴۱۳	۱/۸۰
1g	4-fluorobenzyl	cycloheptyl	H	۹۰۴/۵۰	۸۴/۱۰	۱۰/۷۰
1h	4-fluorobenzyl	trans-4-methylcyclohexyl	H	۳۰۸۶	۲۶۱۷	۱/۲۰
1i	4-fluorobenzyl	cis-4-methylcyclohexyl	H	۸۲۶	۱۱۰۶	۱/۳۰
1k	4-fluorobenzyl	cycloheptyl	OMe	۱۱۷۳	۸۱۱	۱/۴۰
1j	4-fluorobenzyl	trans-4-methylcyclohexyl	OMe	≥۱۰۰۰۰	≥۱۰۰۰۰	n.d.
1l	4-fluorobenzyl	cis-4-methylcyclohexyl	380	۳۸۰	۱۹۶	۲/۰۰
1m	4-fluorobenzyl	cycloheptyl	F	۲۸۳۱	۲۶۵	۱۰/۷۰
1n	4-fluorobenzyl	trans-4-methylcyclohexyl	F	۱۸۵۲	۱۰۸۶	۱۰/۷۰
1o	4-fluorobenzyl	cis-4-methylcyclohexyl	F	۱۰۷۰	۳۳۷	۳/۲۰
1p	benzyl	cycloheptyl	H	۱۵۵۷	۵۹۴	۲/۶۰
1q	benzyl	trans-4-methylcyclohexyl	H	۲۵۰۲	۴۸۰۹	۱/۹۰
1r	benzyl	cis-4-methylcyclohexyl	H	n.d.	۲۶۶۷	n.d.
1s	methyl	cycloheptyl	H	۶۵۶	۱۴۸	۴/۵۰
1t	methyl	cycloheptyl	OMe	۶۵۴۲	۲۷۴۲	۶/۱۰
1u	n-butyl	cycloheptyl	OMe	n.d.	۲۴۹	n.d.
a1	methyl	cycloheptyl	Methoxy	>۱۰۰۰۰	>۱۰۰۰۰	۱/۰۰
b1	methyl	trans-4-methylcyclohexyl	Methoxy	>۱۰۰۰۰	>۱۰۰۰۰	۱/۰۰
c1	Methyl	cis-4-methylcyclohexyl	Methoxy	>۱۰۰۰۰	>۱۰۰۰۰	۱/۰۰
d1	methyl	cycloheptyl	H	۸۷۰	۱۰۰	۸/۷۰
e1	methyl	trans-4-methylcyclohexyl	H	۱۵۳۰	۹۰	۱۷۰
f1	methyl	cis-4-methylcyclohexyl	H	۱۰۹۰	۱۵۰	۷/۲۷

ادامه جدول ۱.

g1	methyl	Cycloheptyl	F	۱۶۰	۶۰	۲/۶۷
h1	methyl	trans-4-methylcyclohexyl	F	۶۲۰	۹۰	۶/۸۹
il	methyl	cis-4-methylcyclohexyl	F	۱۸۰	۶۰	۳/۰۰
j1	n-butyl	cycloheptyl	Methoxy	۱۴۹۴	۱۲	۱۳۰/۰۰
k1	n-butyl	trans-4-methylcyclohexyl	Methoxy	۲۲۹۴	۱۴۳	۱۶/۰۰
ll	n-butyl	cis-4-methylcyclohexyl	Methoxy	۱۵۵۰	۲۲	۷۰/۰۰

جدول ۲. همبستگی بین توصیف کننده‌های مدل انتخاب شده در روش MLR

	LUMO	η	σ	S	DM	ΔG
LUMO	۱/۰۰۰					
η	-۰/۷۵۵	۱/۰۰۰				
σ	۰/۷۳۷	۰/۹۹۸	۱/۰۰۰			
S	-۰/۱۰۲	-۰/۱۷۱	۰/۱۴۸	۱/۰۰۰		
DM	-۰/۵۵۰	۰/۵۵۳	-۰/۵۲۸	-۰/۲۳۲	۱/۰۰۰	
ΔG	-۰/۱۱۴	۰/۲۲۵	-۰/۲۱۳	-۰/۸۲۱	۰/۳۹۵	۱/۰۰۰

ضرایب رگرسیون و انحراف استاندارد توصیف کننده‌های انتخاب شده در بهترین مدل MLR در جدول (۳) برای توصیفگرهای مکانیک کوانتومی شامل: انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO)، سختی (η)، نرمی (σ)، ممان دو قطبی (DM)، آنتروپی (ΔS) و انرژی آزاد گیبس (ΔG) ارائه شده است.

جدول ۳. ضریب رگرسیون و انحراف استاندارد توصیف کننده‌ها

توصیف کننده	انحراف استاندارد	ضریب رگرسیون
The Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO)	-۴۵۹۴۵/۴۷۲	-۰/۴۱۱
Hardness ($\eta = \frac{LUMO-HOMO}{2}$)	-۲۲۷۰۷۵۸/۱۷۷	-۱۴/۹۷۹
Softness ($\sigma = \frac{1}{\eta}$)	-۱۵۵۴۹/۴۴۸	-۱۴/۸۷۴
Entropy (ΔS)	-۲۹/۷۱۱	-۰/۴۰۳
Dipole Moment (DM)	۳۰۹/۳۵۸	۰/۲۸۴
Gibbs free energy (ΔG)	-۵۷/۶۰۹	-۷/۹۷۹

برای مدل سازی، روش های رگرسیون خطی چند گانه (MLR)، حداقل مربعات جزئی (PLS) و رگرسیون اجزای اصلی (PCR) استفاده گردید. برای انجام رگرسیون ابتدا مولکولها را به دو دسته شامل ۱۹ آموزشی و ۹ آزمایشی تقسیم شدند. این تقسیم بندی به صورت تصادفی صورت گرفته است. سپس با استفاده از سری آموزشی مدل سازی انجام و با دسته آزمایشی، مورد امتحان قرار گرفت. خطای جدر میانگین مربعات^۱ RMSE و اعتبار متقابل^۲ Q² بر اساس معادلات زیر برای هر یک از روش ها به دست آمد.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_i^n (P_{exp} - P_{pred})^2} \quad (1)$$

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_i^n (Y_i - Y_{ipred})^2}{\sum_i^n (Y_i - Y_{imean})^2} \quad (2)$$

آماره های دسته های آموزشی و آزمایشی مربوط به روش های رگرسیون خطی چند گانه (MLR)، حداقل مربعات جزئی (PLS) و رگرسیون اجزای اصلی (PCR) در جدول (۴) آمده است.

جدول ۴. آماره های مربوط به روش های مختلف

روش	سری مولکولها	تعداد مولکولها	R	R ²	SE	Q ²	RMSE
MLR	آموزش	۱۹	۰/۹۵	۰/۹۱	۵۲۸/۷۵	۰/۹۸	۲/۴۱
	آزمایش	۹	۱/۰۰	۰/۹۹	۸۵/۱۹		
PLS	آموزش	۱۹	۰/۹۸	۰/۸۸	۰/۵۱	۰/۸۷	۱/۰۲
	آزمایش	۹	۰/۹۹	۰/۹۹	۰/۴۷		
PCR	آموزش	۱۹	۰/۹۸	۰/۹۷	۱۷۶/۶۲	۰/۹۶	۱/۹۵
	آزمایش	۹	۰/۹۹	۰/۹۸	۴۸/۳۵		

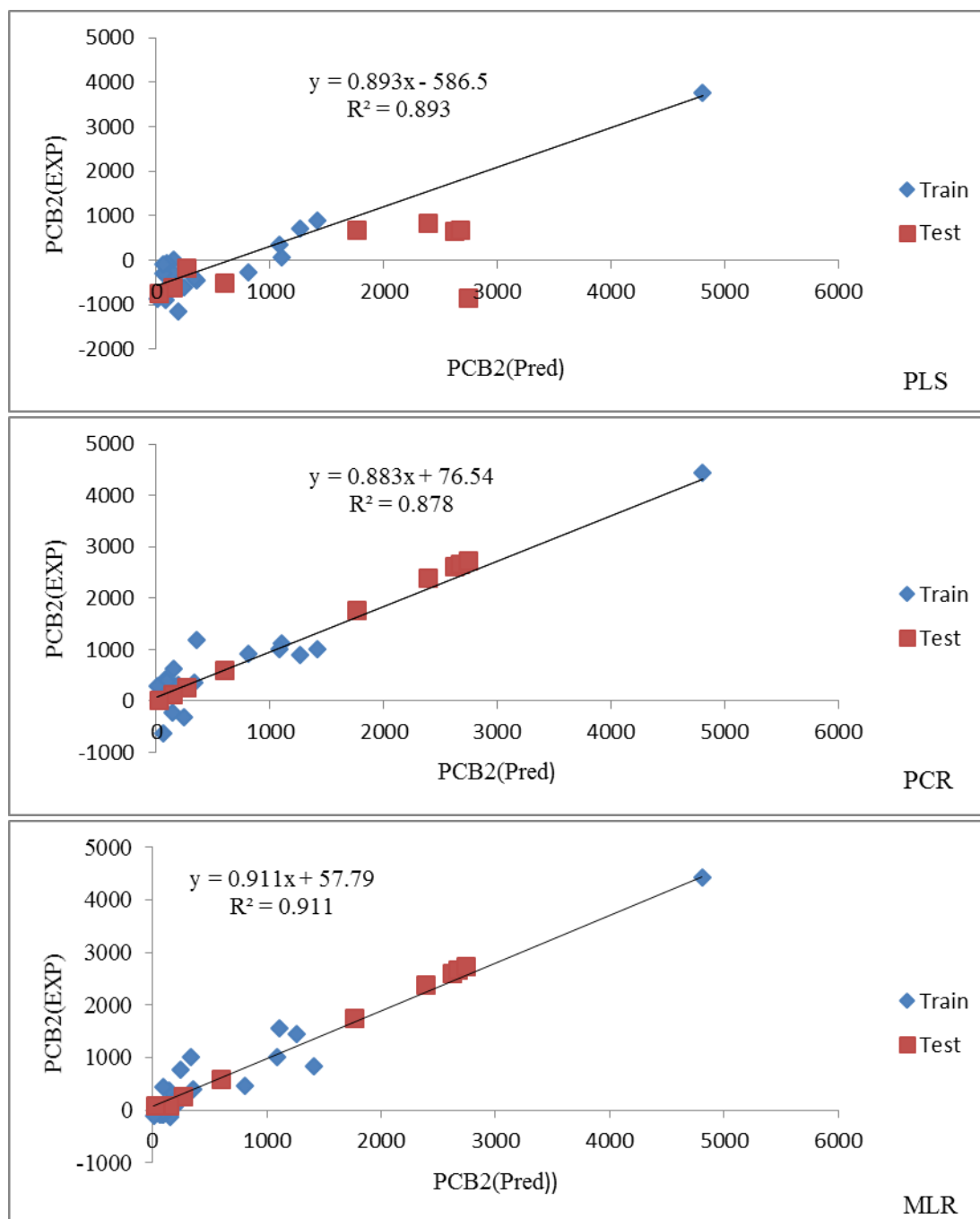
۴. نتیجه گیری

در QSAR، کاربرد تحلیل های چند متغیره، توصیف داده ها، طبقه بندی و مدل سازی رگرسیون با هدف نهایی برای تفسیر و پیش بینی ترکیبات ارزیابی نشده و یا سنتز نشده ادغام یافته است. در این پژوهش تعداد ۲۸ مولکول از مشتقات بی فنیل کربوکسامید با استفاده از روش های خطی مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ۲۲ توصیف کننده کوانتومی با استفاده از روش تئوری تابعیت چگالی در سطح B3LYP / 6-31G برای هر مولکول محاسبه گردید. سپس با روش های MLR و PLS و PCR مدل سازی و پیش بینی انجام شد. توصیفگرهای مکانیک کوانتومی LUMO، سختی، نرمی، ممان دو قطبی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس نقش اساسی در فعالیت مشتقات بی فنیل کربوکسامید دارند. در روش MLR میزان R² برای سری آموزش ۰/۹۱ و سری آزمون ۰/۹۹ و در روش PLS برای

¹ Root mean squared error

² Cross Validation

سری آموزش ۰/۸۸ و سری آزمون ۰/۹۹ و در روش PCR برای سری آموزش ۰/۹۷ و برای سری آزمون ۰/۹۸ به دست آمد که نتیجه های به دست آمده نشان از قابلیت پیش بینی روش ها تقریباً یکسان است. در روش MLR هم مقدار Q^2 و RMSE رضایت بخش تر است.



شکل ۲. نمودار فعالیت تجربی ترکیبات مورد مطالعه بر حسب مقادیر پیش بینی شده روش های مختلف

۵. تشکر و قدردانی

از دانشگاه پیام نور که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر می گردد.

٦. مراجع

- [1] Smith, T.H., Sim-Selley, L.J. and Selley, D.E., Cannabinoid CB1 receptor-interacting proteins: novel targets for central nervous system drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 160 (2010) 454-466.
- [2] Pacher, P. and Mechoulam, R., Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system. *Progress in lipid research*, 50 (2016) 193-211.
- [3] Pertwee, R.G., Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *British Journal of Pharmacology*, 156 (2009) 397-411.
- [4] Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, Mouihate, P.J., Urbani, A., Mackie, K., Stell, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J.S., Marnett, L. J., Di Marzo V., Pittman, Q. J., Patel, K. D. and Sharkey, K. A., Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310 (2005) 329-332.
- [5] Pertwee, R.G., The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153 (2008) 199-215.
- [6] Baker, D., Pryce, G., Giovannoni, G. and Thompson, A. J., The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurology*, 2 (2003) 291-298.
- [7] Yang, P., Wang, L. and Xie, X., Latest advances in novel cannabinoid CB(2) ligands for drug abuse and their therapeutic potential. *Future Medicinal Chemistry*. 4 (2012) 187-204.
- [8] Bertini, S., Chicca, A., Arena, C., Chicca, S., Saccomanni, G., Gertsch, J. and Manera, C., Synthesis and pharmacological evaluation of new biphenylic derivatives as CB2 receptor ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116 (2016) 252-266.
- [9] Kaushik, D., Kumar, R. and Saxena, A.K., QSAR studies of benzofuran/benzothiophene biphenyl derivatives as inhibitors of PTPase-1B. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2 (2010) 27-31.
- [10] Sharma, P., Kumar, A. and Sharma, M., Synthesis and QSAR studies on 5-[2-(2-methylprop-1-enyl)-1H benzimidazol-1-yl]-4, 6-diphenyl-pyrimidin-2-(5H)-thione derivatives as antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (2006) 833-840.
- [11] Oprea, T.I., Kurunczi, L., Olah, M. and Simon, Z., MTD-PLS: a PLS-based variant of the MTD method. A 3D-QSAR analysis of receptor affinities for a series of halogenated dibenzoxin and biphenyl derivatives. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 12 (2001) 75-92.
- [12] Chana, A., Concejero, M.A., Frutos, M.D., Gonzalez, M.J. and Herradon, B., Computational Studies on Biphenyl Derivatives. Analysis of the Conformational Mobility, Molecular Electrostatic Potential, and Dipole Moment of Chlorinated Biphenyl: Searching for the Rationalization of the Selective Toxicity of Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Chemical Research in Toxicology*, 15 (2002) 1514-1526.
- [13] Xiaolin, L., Ye, L., Wang, X., Liu, H., Qian, X., Zhu, Y. and Yu, H., Molecular docking, Molecular dynamics simulation, and structure-based 3D-QSAR studies on estrogenic Activity of hydroxylated polychlorinated biphenyls. *Science of the Total Environment*, 441 (2012) 230-238.
- [14] Bertini, S., Parkkari, T., Savinainen, J.R., Arena, C., Saccomanni, G., Saguto, S., Ligresti, A., Allara, M., Bruno, A., Marinelli, L., Di Marzo, V., Novellino, E., Manera, C. and Macchia, M.,

Synthesis, biological activity and molecular modeling of new biphenylic carboxamides As potent and selective CB₂ receptor ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85 (2015) 526-534.