6th National Conference on Saffron
17, 18 November 2021 – Gonabad, Iran

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
مجتمع آموزش عالی گناباد

ششمین همایش ملی زعفران
۲۶ و ۲۷ آبان ۱۴۰۰ – گناباد، ایران

پیشگویی ضریب توزیع غشاء–آب ترکیبات موثره زعفران

ابوذر خواجه

۱- استادیار گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی بیرجند

چکیده:

در این مقاله اقدام به پیشگویی ضریب توزیع ترکیبات موثره زعفران در یک غشاء فسفولیپیدی (دی-ام-پی-سی) شده است. بدین منظور ابتدا با استفاده از روش بهینه‌سازی اجتماع ذرات ارتقاء یافته- برازش خطی چندگانه (MPSO-MLR)از میان تعداد بسیار زیادی توصیفگر مولکولی، سه توصیفگر موثر انتخاب گردید. توصیفگرهای مولکولی انتخابی بعنوان ورودی یک شبکه عصبی تابع شعاع مدار (RBF NN) برای توسعه مدلی غیرخطی استفاده شدند. سپس با استفاده از این مدل معتبر و دقیق ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب ترکیبات موثره زعفران پیشگویی شد. نتایج این مقاله می تواند در توسعه داروهای بر پایه زعفران و همچنین طراحی و ساخت سیستم های دارورسانی لیپیدی برای انتقال ترکیبات موثره زعفران به هدفهای دارویی راهگشا باشد.

کلمات کلیدی: ترکیبات موثره، رابطه کمی ساختار- خاصیت، زعفران، ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب

مقدمه:

توزیع پذیری و نفوذ مواد مختلف از غشاهای بیولوژیک بخصوص غشاهای دولایه لیپیدی که اساس ساختاری سلولی موجودات زنده را تشکیل می دهند از اهمیت بالایی برخوردار است.

ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب یکی از پارمترهای مهم در مطالعات بررسی زیست تجمعی، سمیت و فعالیت دارویی مواد مختلف در بدن انسان و موجودات زنده می باشد. با توجه به مشکلات زیاد تحقیقات آزمایشگاهی همچون نیاز به هزینه و کار نیروی انسانی بالا، ارایه مدلها و روشهای محاسباتی بمنظور پیشگویی رفتار مواد مختلف در برهمکنش با غشاهای لیپیدی ضروری است.

مراحل توسعه یک رابطه کمی ساختار- خاصیت را بصورت زیر دانست (Khajeh and Modarress2014): ۱- انتخاب داده‌های مناسب، ۲- بهینه‌سازی ساختار مولکولی و تولید توصیفگرهای مولکولی، ۳- انتخاب توصیفگرهای موثر، ۴- توسعه مدل، ۵- ارزیابی و تفسیر مدل.

مواد و روش ها

در این تحقیق بمنظور تخمین ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب ($Log\ K_{DMPC-W}$) ترکیبات زعفران از یک رابطه کمی ساختار خاصیت (QSPR) جدید و کارا استفاده شد.

برای توسعه این مدل ابتدا یک بانک داده مشتمل بر ۹۶ داده آزمایشگاهی جمع‌آوری شد. ساختارهای بهینه‌شده این ترکیبات بعنوان ورودی نرم‌افزار Dragon برای تولید توصیفگرهای مولکولی مورد استفاده قرار گرفتند.

پس از انتخاب توصیفگرهای موثر، با استفاده از توصیفگرهای انتخابی و با روش شبکه عصبی تابع شعاع مدار (RBF NN) یک مدل غیرخطی مناسب برای تخمین ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب ($Log\ K_{DMPC-W}$) ترکیبات شیمیایی توسعه داده شد.

پس از توسعه مدل غیرخطی با استفاده از شبکه عصبی تابع شعاع مدار (RBF NN)، کارایی این مدل با استفاده از داده های دسته آزمون مورد ارزیابی بیرونی قرار گرفت.

پس از اطمینان از کارایی بالای مدل غیرخطی ارایه شده، این مدل برای تخمین ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب (Log KDMPC-W) ترکیبات موثره زعفران مورد استفاده قرار گرفت.

مقادیر توصیفگرهای ترکیبات شیمیایی زعفران بعنوان ورودی به شبکه عصبی آموزش داده شده مورد استفاده قرار گرفت و مقادیر ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب (Log KDMPC-W) تخمینی برای هر کدام از ترکیبات بعنوان مقدار پیشگویی شده در خروجی دریافت شد.

نتایج و بحث

در این تحقیق ابتدا با با استفاده از روش بهینه-سازی اجتماع ذرات ارتقاء یافته- برازش خطی چندگانه (MPSO-MLR)و بر پایه ارزیابی حذف گروهی بهترین زیر مجموعه از توصیفگرها از میان تعداد زیادی توصیفگر انتخاب شدند. نزدیکی پارامتر مجذور ضریب همبستگی R2 به عدد یک و کوچکی جذر متوسط مجذور خطاها RMSE برای داده های آموزش و آزمون، نشاندهنده کارائی و دقت بالای روش بکار رفته است.

	R^2	RMSE
Training set	0.9672	0.3477
Test set	0.9637	0.4435
Total	0.9669	0.3686

پس از ارزیابی مدل خیرخطی ارائه شده و اطمینان از کارایی آن، از آن برای پیشگویی ضریب توزیع دی‌ام‌پی‌سی-آب (Log KDMPC-W) ترکیبات فرار زعفران استفاده شد و نتایج این پیشگویی برای ترکیبات مختلف موجود در زعفران گزارش شده است.

Compounds	Log K dmpc-w	h (leverage)
safranal	2.506	0.017
a-Isophorone	2.275	0.020
2(5H)-Furanone	-0.082	0.046
Ketoisophorone	0.995	0.028
Eucarvone	2.530	0.017
Tetracycloheptane	3.761	0.026
n-Dodecanol	4.630	0.058
a-Ionone	3.345	0.021
a-Isophorone	2.275	0.020
Benzeneethanol	2.170	0.022

منابع:

Jalali-Heravi, M., Parastar, H., & Ebrahimi-Najafabadi, H. (2009).. Journal of Chromatography A, 1216(33), 6088-6097.
Jalali-Heravi, M., Parastar, H., & Ebrahimi-Najafabadi, H. (2010). Analytica chimica acta, 662(2), 143-154.
Khajeh, A. Modarress, H. Zeinoddini-Meymand H., (2012)., J. Chemometrics. 26: 598-603.
Khajeh, A. Modarress, H. Zeinoddini-Meymand H., (2013). Struct. Chem. 24:1401–1409.
Khajeh, A., & Modarress, H. (2014). SAR and QSAR in Environmental Research, 25(1), 35-50.