ORIGINAL ARTICLE

Quantitative Structure-Activity Relationship Study on Thiosemicarbazone Derivatives as Antitubercular agents Using Artificial Neural Network and Multiple Linear Regression

Mehdi Mousavi[1],
Fereidoon Daryaee[2],
Omid Ranjbaran[3],
Behnam Mohseni[4],
Saeideh Taheri[3],
Abdolreza Hassanzadeh[5]

[1]Associate Professor, Department of Chemistry, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[3] Doctor of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[4] PhD in Chemistry, Department of Chemistry, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
[5] Assistant Professor, Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

(Received September 1, 2019 ; Accepted February 23, 2020)

Abstract

Background and purpose: Nonlinear analysis methods for quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies better describe molecular behaviors, than linear analysis. Artificial neural networks are mathematical models and algorithms which imitate the information process and learning of human brain. Some S-alkyl derivatives of thiosemicarbazone are shown to be beneficial in prevention and treatment of mycobacterial infections and this study seeks to find out the relationship between structural features and the anti-tuberculosis activity of these compounds.

Materials and methods: Multiple linear regression and Bayesian regularized artificial neural network (BRANN) for 47 compounds of thiosemicarbazone derivatives were designed using QSAR approaches. Descriptors were selected from a pool of 343 descriptors by stepwise selection and backward elimination. A three layer Bayesian regularized back-propagation feed-forward network was designed, optimized, and evaluated using MATLAB version R2009a.

Results: The best model with 6 descriptors was found using multiple linear regression analysis: Log MIC= 2.592 + (0.067±0.018) PMIX – (0.066±0.017) PMIZ – (1.706±1.600) Qneg – (0.235±0.039) RDF030p + (0.118±0.026) RDF 140u – (0.064±0.021) RDF060p. The best BRANN model was a three-layer network with three nodes in its hidden layer.

Conclusion: The BRANN model has a better predictive power than linear models and may better predict the anti-tuberculosis activity of new compounds with similar backbone of thiosemicarbazone moiety.

Keywords: quantitative structure–activity relationship, multiple linear regression, Bayesian regularized artificial neural network, Thiosemicarbazone derivatives

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 30 (184): 106-118 (Persian).

* **Corresponding Author: Abdolreza Hassanzadeh -** Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran (E-mail: a_hassanzadeh@kmu.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 184 اردیبهشت سال 1399 (118-106)

بررسی رابطه کمی ساختمان با اثر ضد سل مشتقات تیوسمی کاربازونی به روش شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون خطی چندگانه

مهدی موسوی[1]
فریدون دریایی[2]
امید رنجبران[3]
بهنام محسنی[4]
سعیده طاهری[3]
عبدالرضا حسن زاده[5]

چکیده

سابقه و هدف: روش‌های مدل سازی غیر خطی برای مطالعات رابطه کمی ساختمان- اثر، راه‌های گویاتری نسبت به روش‌های خطی، برای رفتارهای مولکولی هستند. شبکه‌های عصبی مصنوعی، مدل ها و الگوریتم‌های ریاضی هستند که پردازش اطلاعات و یادگیری مغز انسان را تقلید می‌کنند. نشان داده شده است برخی مشتقات S-alkyl تیوسمی کاربازون در پیش‌گیری و درمان عفونت‌های مایکو باکتریایی اثر بخش بوده‌اند. این مطالعه با هدف یافتن ارتباط ساختار با اثر این ترکیبات انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه وابستگی کمی کنش و ساختار (QSAR)، از رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی مصنوعی با تنظیم بایسین برای 47 ترکیب از مشتقات تیوسمی کاربازون، استفاده گردید. توصیف‌کننده‌ها از روش انتخاب و حذف گام به گام از مجموع 343 توصیف‌کننده، انتخاب شدند. یک شبکه‌ی سه لایه‌ی پیش خور پس انتشار با تنظیم بایسین به وسیله نرم‌افزار MATLAB نسخه R2009a طراحی، بهینه و ارزیابی شد.

یافته‌ها: پس از رگرسیون خطی چندگانه یک مدل با 6 توصیف کننده حاصل شد: $\text{Log MIC} = 2/592 + (0/067 \pm 0/018)\ \text{PMIX} - (0/066 \pm 0/017)\ \text{PMIZ} - (1/706 \pm 1/600)\ \text{Qneg} - (0/235 \pm 0/039)\ \text{RDF060p} - (0/064 \pm 0/021)\ \text{RDF 140u} + (0/118 \pm 0/026)\ \text{RDF030p}$ بهترین مدل BR-ANN یک شبکه سه لایه با سه گره در لایه مخفی بود.

استنتاج: مدل BR-ANN قدرت پیش‌بینی‌کنندگی بیش‌تری نسبت به مدل‌های خطی دارد و احتمالاً بهتر می‌تواند فعالیت ضد سلی ترکیبات جدید با شالوده ساختاری یکسان در میان مشتقات تیوسمی کاربازون را پیش‌بینی کند.

واژه های کلیدی: رابطه کمی ساختمان-اثر، رگرسیون خطی چندگانه، شبکه ی عصبی مصنوعی با تنظیم بایسین، مشتقات تیوسمی کاربازون

مقدمه

براساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سل یکی از ده علت مرگ و میر جمعیت انسانی است و در میان مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی، اصلی‌ترین علت مرگ (بالاتر از عفونت ایدز) می‌باشد. در سال 2017،

مولف مسئول: عبدالرضا حسن زاده - کرمان: دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی E-mail: a_hassanzadeh@kmu.ac.ir
1. دانشیار، گروه شیمی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
2. استادیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
3. دکتر داروساز، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
4. دکترای شیمی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
تاریخ دریافت: 1398/6/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/8/14 تاریخ تصویب: 1398/12/4

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

به طور متوسط 1/3 میلیون مرگ در میان جمعیت اچ آی وی منفی و 300 هزار مرگ هم ناشی از سل در بیماران اچ آی وی مثبت گزارش شده است. شیوع سل مقاوم به دارو یک مشکل اساسی برای بهداشت جهانی است. براساس بهترین تخمین، در سال 2017، 558 هزار نفر دچار سل مقاوم به ریفامپیسین (RR-TB)، مؤثرترین داروی خط اول درمان بودند که از میان این‌ها 82 درصد به چند داروی ضد سل مقاوم بودند (MDR-TB). در این سال به طور گلوبال، 3/5 درصد از موارد جدید سل و 18 درصد از موارد قدیمی سل مبتلا به MDR-TB و یا RR-TB گزارش شده است(1). مواردی از بیماری سل که به ایزونیازید و ریفامپین مقاومند و علاوه به یکی از فلوئوروکینولون‌ها و حداقل یکی از سه داروی تزریقی خط دوم درمان (آمیکاسین، کاپرئومایسین و کانامایسین) هم مقاومند جزء (Extensively drug-resistant TB XDR-TB))، تقسیم‌بندی می‌شوند که طبق اعلان WHO در سال 2017، به میزان 8/5 درصد از کل موارد MDR-TB گزارش شده است(1). جامعه ما با چالش‌هایی مانند بیماری‌های جدید، مقاومت‌های دارویی و ورود مواد شیمیایی به محیط زیست روبرو است که نیاز فوری به طراحی داروهای جدید با خواص بهبود یافته و با عوارض جانبی کاهش یافته می‌باشد. علاوه بر این، ارزیابی خطر آسیب مواد شیمیایی رها شده در محیط زیست ورویکرد به سمت روش‌های سننتیک کم خطر برای محیط زیست بیش از پیش محسوس است(3،2). با بروز بیماری‌های جدید و مقاومت‌ها و مشکلات دارویی، نیاز روزافزونی به ارائه‌ی مدل‌های پیش‌گویانه با هدف حل مشکلات سلامت وجود دارد که از مهم‌ترین آن ها طراحی داروهای جدید با خواص بهبود یافته و اثرات ناخواسته‌ی کم‌تر است. هزینه‌ی بالا و زمان طولانی کشف و توسعه داروهای موثر، سرمایه‌ی بسیار زیادی از شرکت‌های داروسازی طلب می‌کند. ساخت یک ترکیب جدید به روش‌های سنتی برای تست بیولوژیک، ممکن است چندین ماه طول بکشد.

در این میان موفقیت راهبرد طراحی مولکولی بر پایه‌ی ساختمان، در صنعت داروسازی به اثبات رسیده است(4). روش‌های رایانه‌ای می‌توانند برای کمک و تسریع روند کشف و ساخت دارو های جدید به کار گرفته شوند(5). طراحی مولکولی به کمک رایانه، مجموعه‌ای از شاخه‌ها است که بر پیش‌گویی فعالیت‌ها و خواص ساختارهایی تست نشده و حتی ساخته نشده و مجازی تمرکز دارد که می‌توان به بررسی کمی رابطه‌ی ساختمان با اثر (QuantitativeStructure-Activity Relationship:QSAR)، تلاشی در جهت یافتن رابطه بین خواص ساختاری و مولکولی دسته‌ای از ترکیبات مشابه، با عملکرد بیولوژیک آن‌ها، به وسیله‌ی روش‌های آماری، اشاره کرد(9-6).

بر خلاف روش‌های کلاسیک آماری همچون آنالیز رگرسیون، شبکه‌های عصبی مصنوعی امکان بررسی روابط پیچیده و غیر خطی را دارند. بر همین اساس این شبکه‌ها به شکل ایده‌آلی برای کاربرد در طراحی دارو براساس روابط QSAR، مناسب هستند. اگرچه روابط غیر خطی بین متغیرها می‌تواند به وسیله مدل‌های متنوع رگرسیونی مدل‌سازی شود ولی طبیعت و ذات این روابط طوری است که چنین مدل‌هایی نمی‌توانند چنین روابطی را به‌خوبی تجزیه و تحلیل کنند. شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) به عنوان یک مدل تشخیص روندهای ناپارامتری و غیر خطی می‌تواند روابط غیر خطی پیچیده یا لایه‌های پنهان بین متغیرهای وابسته و مستقل را بیابد و با دقت بهتری نسبت به روش‌های رگرسیونی عمل نماید(10). برای مثال، درمطالعه Chaloulakoua و همکاران در پیش‌بینی تخمین میزان غلظت ازن در فصل تابستان و نیز در مطالعه‌ی نکویی و همکاران در پیش‌بینی فعالیت دارویی برخی از مشتقات آمینواسیدها به‌عنوان بازدارنده‌های هیستون دی استیلاز جهت درمان سرطان و برخی از بیماری‌ها، برتری مدل شبکه عصبی مصنوعی بر رگرسیون خطی چندگانه نشان داده شده است. به طوری که در مطالعات QSAR، اگر پراکندگی عددی یک متغیر در نمونه های مختلف کم باشد، شانس پیدا کردن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

یک رابطه‌ی خطی معتبر افزایش می یابد ولی این مسأله محقق را در انتخاب نمونه هایش کمی محدود می‌کند(12،11). به نظر می رسد، زمانی که بین پارامترهای مورد بررسی رابطه غیرخطی آشکاری وجود نداشته باشد در مواردی شبکه عصبی نمی‌تواند در مقایسه با رگرسیون نتیجه بهتری را ارائه دهد. برای مثال، در مطالعه QSAR منصوریان و همکاران برای ارزیابی فعالیت مشتقات گزانتین به عنوان آنتاگونیست‌های رسپتور آدنوزین، برتری روش حداقل مربعات جزئی بر رگرسیون تعمیم یافته شبکه عصبی نشان داده شده است(13). شبکه‌های عصبی مصنوعی، مدل‌های ریاضی و الگوریتم‌هایی هستند که برای تقلید از پردازش اطلاعات و کسب دانش مغز انسان طراحی می‌شوند. این شبکه‌ها از واحدهای پایه‌ای به نام نرون‌های مصنوعی ساخته شده‌اند. یک نرون یک سری از سیگنال‌های ورودی را جمع و از طریق یک تابع انتقال آن‌ها را به سیگنال‌های خروجی تبدیل می‌کند. شبکه‌ای از این نرون‌ها از طریق تغییر وزن تاثیر هر یک از نرون‌هایش می‌تواند روابط را یاد بگیرد. روش‌های شبکه عصبی مصنوعی متنوع، تاکنون توسعه زیادی پیدا کرده‌اند که از آن میان روش Back-propagation Network به دلیل توان مدل‌سازی، به دفعات در مطالعات QSAR به کار گرفته می شود(5).

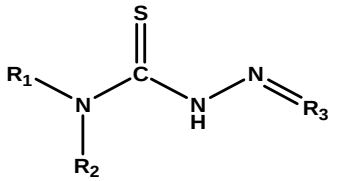
نتایج مطالات نشان داده است که بعضی مشتقات تیو سمی کاربازول (تیواستازون) فعالیت خوبی بر ضد M. tuberculosis و M. avium داشته‌اند(14). همچنین نشان داده شده است بعضی مشتقات ساخته شده‌ی تیوسمی کاربازون‌ها و آنالوگ‌های S-alkyl آن‌ها می‌توانند در درمان و پیشگیری از عفونت‌های مایکو باکتریایی مفید باشند(17-15). این مطالعه با هدف دستیابی به یک رابطه QSAR غیر خطی، انجام پذیرفت تا رابطه‌ی کمی ساختمان با اثر ضد سل چند مشتق تیوسمی کاربازونی، با ارائه‌ی مدل به کمک شبکه عصبی مصنوعی بررسی گردد.

مواد و روش ها

این مطالعه به شکل یک مطالعه *in silico* بر اساس اثر ضد سلی یک سری 47 تایی از مشتقات تیوسمی کاربازون صورت پذیرفت.

انتخاب و دسته بندی داده ها

داده‌های این مطالعه شامل 47 ترکیب از مشتقات تیوسمی کاربازون است. ساختار کلی این ترکیبات در تصویر شماره 1 داده شده است.



تصویر شماره 1: ساختار کلی ترکیبات مشتقات تیوسمی کاربازون

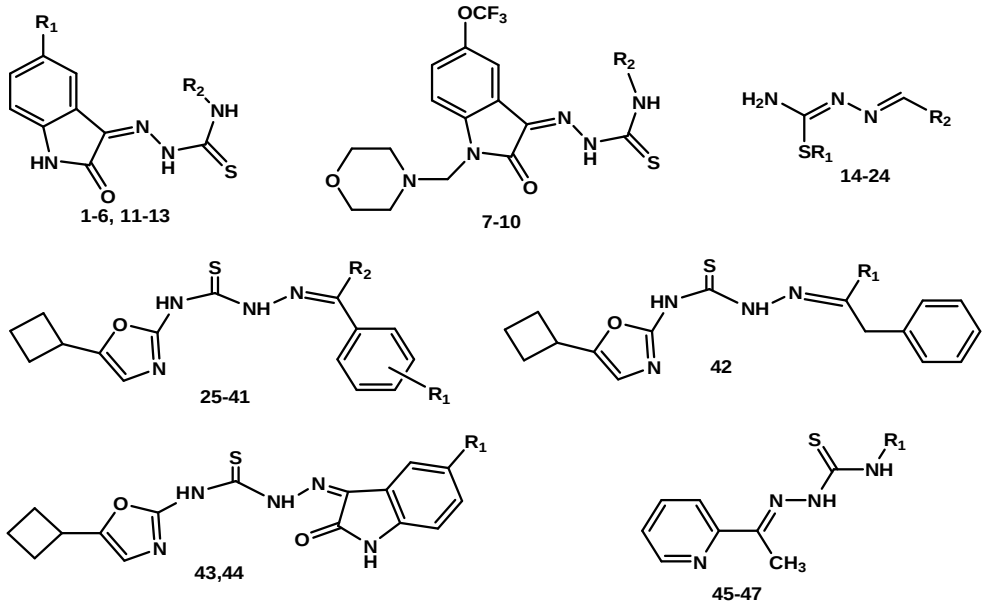
از اثرات ضد سل این ترکیبات که در شرایط برون تن (MIC) بر روی *Mcobacterium tuberculosis* (H37RV) در مطالعات شناخته شده‌ی دیگر اندازه‌گیری شده است، استفاده گردید(20-17). این ترکیبات به دو دسته مرجع (Reference set) و پیش‌بینی (Prediction set) تقسیم‌بندی شدند، با توجه به این نکته که دسته پیش‌بینی باید معرف خوبی از دسته‌ی مرجع باشد، دسته مرجع شامل 36 ترکیب و دسته پیش‌بینی شامل 9 ترکیب در نظر گرفته شد. ساختار مولکول‌های مورد مطالعه به همراه اثرات ضد سل آن‌ها در تصویر شماره 2 و جدول شماره 1 نشان داده شده است. در این جدول مولکول‌هایی که با ستاره (*) نشان داده شده‌اند در دسته پیش‌بینی و بقیه در دسته مرجع قرار گرفتند.

انتخاب توصیف کننده ها

به کمک نرم‌افزارهای Dragon و HypeChem، تعداد 1947 توصیف‌کننده برای ترکیبات مورد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

مطالعه، محاسبه و وارد مطالعه شدند. در ارزیابی توصیف‌کننده‌ها، متغیرهایی که مقادیر ثابت یا صفر داشتند، حذف گردید و از آن‌هایی که همبستگی بالایی (r>0/9) با یکدیگر داشتند یکی را نگه داشته و بقیه حذف شدند. بدین ترتیب تعداد 343 توصیف کننده برای مطالعات بعدی باقی ماند. این تعداد از توصیف‌کننده‌ها از دسته‌های مختلف همچون توصیف‌کننده‌های ساختاری، هندسی، توابع توزیع محوری، گروه‌های عاملی، شارژ و آروماتیسیته انتخاب شدند.



تصویر شماره 2: ساختار کلی ترکیبات مورد مطالعه

جدول شماره1: مشخصات ساختاری ترکیبات و حداقل غلظت بازدارنده‌گی روی مایکو باکتریوم توبرکلوزیس

شماره ترکیب	R_1	R_2	حداقل غلظت بازدارندگی رشد(µg/ml)	شماره ترکیب	R_1	R_2	حداقل غلظت بازدارندگی رشد(µg/ml)
*1	CH_3	C_4H_9	0/911	25	2-OH	H	6/25
2	CH_3	4-F-C_6H_4	1/587	26	2-NO_2	H	0/78
3	CH_3	3-Br-C_6H_4	1/489	27	3-NO_2	H	0/78
*4	CF_3O	4-F-C_6H_4	1/549	28	4-NO_2	H	0/39
5	CF_3O	4-Cl-C_6H_4	1/521	29	4-CH_3	H	3/12
6	CF_3O	4-Br-C_6H_4	1/530	30	4-Cl	H	1/56
7	-	Cycl-C_6H_{11}	5/694	31	4-$N(CH_3)_2$	H	3
8	-	4-F-C_6H_4	3/057	32	4-CH_3O	H	12
9	-	4-Cl-C_6H_4	3/041	33	4-OH, 3-CH_3O	H	6/25
10	-	4-Br-C_6H_4	3/034	34	H	CH_3	3/12
11	CH_3	Cycl-C_6H_{11}	0/795	35	2-OH	CH_3	3/12
12	CH_3	C_6H_5	1/433	*36	4-OH	CH_3	3/12
*13	CH_3	4-Cl-C_6H_4	3/568	37	4-CH_3	CH_3	0/78
14	C_2H_5	4-F-C_6H_4	12/5	38	4-NH_2	CH_3	0/78
15	C_2H_5	4-CF_3-C_6H_4	50	*39	4-NO_2	CH_3	0/2
16	iso-pr	4-Pyridinyl	12/5	40	H	C_6H_5	0/1
17	iso-pr	4-F-C_6H_4	100	41	4-Br	C_6H_5	0/05
18	iso-pr	4-$CF_3C_6H_4$	50	42	-	C_6H_5-CH_2	6/25
*19	n-C_4H_9	3-Pyridinyl	25	43	-	H	25
20	n-C_4H_9	4-Pyridinyl	25	*44	-	F	12/5
*21	n-C_4H_9	4-F-C_6H_4	50	*45	H	-	31/3
22	n-C_4H_9	4-CF_3-C_6H_4	25	46	CH_3	-	7/8
23	CH_2-C_6H_5	4-Pyridinyl	50	47	C_6H_5	-	15/6
24	CH_2-C_6H_5	4-F-C_6H_4	10				

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

محاسبه مدل ها و ارزیابی آن ها

1- مدل سازی خطی

هدف از این مدل‌سازی یافتن معادله‌ای خطی است که مقادیر تجربی فعالیت ضد میکروبی را با توصیف‌کننده‌های شیمیایی برگرفته از ساختار مولکولی سری ترکیبات مورد مطالعه مرتبط کند. در میان روش‌های ارائه این نوع مدل‌ها، رگرسیون خطی چندگانه (MLR) از تعادل مناسبی بین تکرارپذیری، قابلیت تفسیر و کیفیت محاسبات برخوردار است. این روش شکل توسعه یافته‌ی رگرسیون کلاسیک است که به بیش از یک بعد گسترش داده شده است. در این روش معادلات چند متغیره با شکل کلی زیر تولید می‌شود.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \ldots + b_nx_n$$

در این معادله y فعالیت بیوشیمیایی و x_i توصیف‌کننده مولکولی و مقادیر b ضرایب معادله است. بهترین متغیرها به روش انتخاب و حذف گام به گام در نرم‌افزار SPSS نسخه 11/5 انتخاب شدند. سپس توصیف کننده‌ها در چهار دسته هندسی، الکترونی، توپولوژیکی و فیزیکوشیمیایی تقسیم شدند و در هر کدام رگرسیون مرحله ای انجام گرفت.

ارزیابی اعتبار مدل خطی

برای ارزیابی مدل خطی از تکنیک ارزیابی متقاطع بهره‌گیری شد تا اعتبار مدل از نظر استقلال از سری داده‌ها سنجیده شود. ارزیابی متقاطع که به آن گاهی برآورد چرخشی نیز گفته می‌شود در آنالیزهای آماری برای تعمیم به یک سری داده‌ی مستقل به کار گرفته می‌شود. این روش مشخصاً در سیستم‌های پیش‌بینی کننده برای تخمین دقت مدل در عمل کاربرد دارد. طی روش حذف یکتایی، هر بار یک مولکول از سری داده‌ها کنار گذاشته شد و ساخت مدل با سایر مولکول‌ها انجام گرفت. سپس اثر ضد سل آن مولکول توسط مدل محاسبه شد. این کار برای تمام مولکول‌های سری داده‌ها انجام شد.

معیار ارزیابی مدل Q^2_{LOO}، از رابطه زیر به‌دست می‌آید.

$$Q^2_{LOO} = \frac{PRESS}{SSY} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{47}(y_{exp} - y_{pred})^2}{\sum_{i=1}^{47}(y_{exp} - \bar{y})^2}$$

در این رابطه PRESS مجموع مجذور خطای پیش‌بینی و SSY مجموع مجذور انحراف از میانگین مقادیر تجربی می‌باشد. y_{exp}، y_{pred} و $\bar{y}$ نیز به ترتیب بیان‌گر مقدار تجربی، مقدار پیش‌بینی شده و میانگین مقادیر تجربی هستند. در حذف 4 تایی، هر بار 4 مولکول از سری داده‌ها کنار گذاشته شدند و مدل با سایر مولکول‌ها ساخته شد. اثرات ضد سل این 4 مولکول با مدل بدست آمده محاسبه گردید. این کار تا زمانی که تمام داده‌ها برای یک بار از سری خارج شوند، ادامه پیدا کرد. معیار ارزیابی در این روش R^2_{L4O} قرار گرفت که محاسبه‌ی آن مشابه Q^2_{LOO} می‌باشد. هر چه R^2_{L4O} و Q^2_{LOO} مدل به یک نزدیک‌تر و مجذور مربعات میانگین خطا کمتر باشد، قدرت پیش بینی مدل بیشتر و وابستگی آن به سری داده ها کمتر است.

2- استفاده از شبکه عصبی مصنوعی بایسین برای مدل‌سازی

از آن‌جایی‌که شبکه‌ی عصبی مصنوعی به گستردگی در مطالعات QSAR مورد استفاده قرار می‌گیرد و مدل‌های مناسبی براساس روابط غیر خطی به‌دست می‌دهد، در این مطالعه از این روش استفاده شد. برنامه شبکه عصبی مصنوعی در مرکز تحقیقات شیمی تئوری در بخش شیمی دانشگاه باهنر کرمان، در محیط نرم‌افزار MATLAB نسخه R2009a، نوشته و به کار گرفته شد. برای استفاده از شبکه عصبی مصنوعی ابتدا یک شبکه سه لایه پس انتشار طراحی گردید. توصیف‌کننده‌های مدل خطی به عنوان ورودی‌های این شبکه در نظر گرفته شدند. لایه‌ی خروجی این شبکه، Log MIC ترکیبات تیوسمی کاربازونی می‌باشند.

در روند بهینه‌سازی شبکه، تعداد گره‌های لایه میانی و تعداد دفعات تکرار شبکه به طور همزمان بهینه شدند. از میان توابع متنوع آموزشی در شبکه‌های عصبی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

مصنوعی که با ویژگی های متفاوتی شبکه را آموزش می‌دهند، تابع trainbr (Bayesian regularization) برای این شبکه انتخاب شد. این تابع علاوه بر این که از گیر افتادن شبکه در حداقل‌های موضعی و بروز خطای برازش اضافی جلوگیری می‌کند، از سرعت قابل قبولی نیز برخوردار می‌باشد. این تابع همچنین نیاز به دسته‌بندی‌های اضافه برای تعیین اعتبار و در نتیجه کوچک شدن دسته‌ی مرجع را نیز از بین می‌برد. در روند بهینه‌سازی شبکه تعداد گره‌های لایه‌های مخفی افزایش داده شد تا بهترین نتیجه طی آموزش شبکه بدست بیاید. این کار با اجرای شبکه با تعداد گره‌های متفاوت در لایه مخفی و مقایسه‌ی مجذور میانگین مربعات خطای هر دو دسته مرجع و پیش‌بینی انجام گرفت. در نهایت هدف اصلی شبکه از دیدگاه آماری کاهش مقدار مجذور میانگین مربعات خطاست که با فرمول زیر محاسبه می‌گردد.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(y_i - t_i)^2}$$

در این فرمول RMSE مجذور میانگین مربعات خطا، N تعداد ترکیبات، y_i مقدار تجربی فعالیت زیستی ترکیب i و t_i فعالیت زیستی پیش‌بینی شده‌ی ترکیب i، می‌باشد.

در واقع (Bayesian regularized Artificial Neural Network) BR-ANN برای کاهش این مقدار شرط خطایی را شامل می شود که وزن‌ها را از طریق اصلاح مقادیر بزرگ تنظیم می‌کند. هر ارتباطی بین نرون‌ها از طریق اعدادی حقیقی که وزن نامیده می‌شوند برقرار می‌شود. وزن مقداری مثبت یا منفی است که در سیگنال نرون پردازشگر ضرب شده و به نرون بعدی منتقل می‌شود. نرون‌های لایه ورودی مقادیر خود را از متغیرهای مستقل دریافت می‌کنند در حالی که لایه میانی مقادیر خود را از نرون‌های قبلی خود دریافت می‌کند که حاصل تاثیر وزن‌ها است. در نهایت لایه‌ی خروجی مقادیر را از نرون‌های قبلی گرفته و به صورت خروجی ارائه می‌دهد. از آنجایی که شبکه‌ای با وزن‌های بزرگ معمولاً مدلی با منحنی‌های بزرگ را ارائه می‌دهند، ترجیح با مقادیر کوچک برای وزن‌های شبکه است. این روش آموزش از مقدار MSW که در واقع میانگین حداقل وزن‌های شبکه است به عنوان تابع تنظیم بهره می‌برد. در این شبکه در لایه‌های ورودی و خروجی از تابع خطی و در لایه‌ی میانی یک تابع هایپربولیک تانژانت به عنوان توابع انتقال شبکه استفاده شد. داده‌های ورودی و اهداف به ترتیب از توصیف‌کننده‌های مستقل برگزیده‌ی مدل خطی و مقادیر تجربی Log MIC تشکیل شدند. هر دو سری این داده‌ها پیش از ورود به شبکه عصبی نرمال شدند.

BR-ANN با تابع آموزشی trainbr که تابع آموزشی تنظیم بایسین می‌باشد، اجرا شد. در این تابع (μ) mu پارامتر تنظیم Marquardt است که روش تنظیم بایسین برای توقف آموزش از آن استفاده می‌کند. آموزش شبکه وقتی مقدار μ از 10^{10} بیش‌تر شد، متوقف گردید.

3- روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

بررسی پارامترهای آماری F، SE، R^2 توسط نرم‌افزار MATLAB نسخه‌ی R2009a انجام شد.

یافته ها

مدل سازی رگرسیون خطی چندگانه

در مرحله‌ی نخست مدل سازی ترکیبات تیوسمی کاربازون جهت مطالعه بررسی رابطه کمی ساختمان با اثر ضد سل آن ها، مدل سازی خطی به روش رگرسیون خطی چندگانه با انتخاب توصیف کننده ها به روش گام به گام و حذف متغیر ها انجام گرفت و اعتبار آن ها ارزیابی شد، که بهترین مدل با معادله زیر به‌دست آمد.

Log MIC= 2/592 + (0/067 ± 0/018) PMIX – (0/066 ± 0/017) PMIZ –(1/706 ± 1/600) Qneg – (0/235 ± 0/039) RDF030p + (0/118 ± 0/026) RDF 140u – (0/064 ± 0/021) RDF060p

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

شاخص‌های آماری مربوط به تعیین اعتبار این مدل خطی بهینه در جدول شماره 2 نشان داده شده است.

در جدول شماره 3 همبستگی توصیف کننده ها با یکدیگر و با مقادیر تجربی Log MIC نشان داده شده است. توصیف کننده ها همبستگی خوبی با یکدیگر ندارند و این به این معنی است که آن ها نماینده مستقلی از ساختار هستند و هر کدام وجه منحصر به فردی از ساختار را توصیف می کنند. هر چه این همبستگی کمتر باشد، مدل قابل اعتمادتری به دست می‌آید.

جدول شماره 2: مشخصات آماری مدل بهینه‌ی رگرسیون خطی چندگانه

$R^2_{Reference}$	$R^2_{Prediction}$	Q^2_{LOO}	R^2_{L4O}	$RMSE_{Reference}$	$RMSE_{Prediction}$	$RMSE_{L4O}$
0/8923	0/8785	0/6820	0/8242	0/2358	0/4261	0/2842

جدول شماره 3: ضرایب همبستگی بین توصیف‌کننده‌ها و مقدار تجربی فعالیت ضد سل

Log MIC	RDF140u	RDF060p	RDF030p	Qneg	PMIZ	PMIX	
						1	PMIX
					1	0/016	PMIZ
				1	0/160	0/314	Qneg
			1	0/618	0/098	0/576	RDF030p
		1	0/657	0/626	0/340	0/270	RDF060p
	1	0/334	0/643	0/449	0/007	0/392	RDF140u
1	0/253	0/737	0/791	0/491	0/401	0/591	Log MIC

شبکه عصبی مصنوعی با تنظیم بایسین (BR-ANN)

با توجه به رفتارهای غیر خطی مولکول‌ها در عملکردهای زیستی، انتظار می رود که روش‌های مدل‌سازی غیر خطی برای پیش بینی ویژگی‌های زیستی آن‌ها مدل مطلوب‌تری ارائه دهند. بنابراین شبکه عصبی مصنوعی پس انتشار با تنظیم بایسین برای مدل سازی غیر خطی 47 مولکول طراحی شد که حاصل بهینه سازی، یک شبکه سه لایه بود که مشخصات آن در جدول شماره 4 و ویژگی‌های آماری آن در جدول شماره 5 آورده شده است.

تعداد بهینه گره‌های لایه‌ی میانی با مقایسه‌ی تغییرات RMSE که در نمودار شماره 1 نمایش داده شده است، 3 گره انتخاب شد. همان‌طورکه در نمودار نمایان است RMSE بهینه در هر دو سری مرجع و پیش‌بینی با 3 گره در لایه مخفی حاصل شده است و با افزایش گره‌ها مقدار RMSE با وجود کاهش در سری مرجع، در سری پیش‌بینی افزایش می‌یابد.

شرایط توقف شبکه و ویژگی های آن تا زمان توقف در نمودارهای شماره 2 و 3 نشان داده شده است.

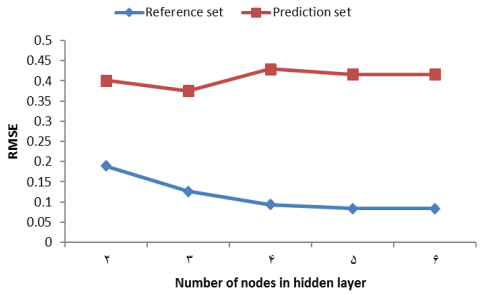
درنمودار شماره3، مقدار Gradient معرف محدوده‌ای است که اختلاف مقادیر پیش‌بینی با مقادیر تجربی در آن قرار می‌گیرد. متغیر mu در واقع شاخص تنظیم‌کننده Marquardt می‌باشد که تعیین‌کننده زمان توقف آموزش شبکه است. متغیر val fail معرف دفعات شکست اعتبار سنجی شبکه در هر بار تکرار آن است. مقادیر شاخص‌های آماری مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی در مقایسه با مدل خطی در جدول شماره 6 ارائه شده است. مقادیر Log MIC تجربی و پیش‌بینی شده برای هر دو گروه مرجع و پیش‌بینی توسط مدل خطی و شبکه عصبی در جدول شماره 7 نشان داده شده است.

جدول شماره 4: مشخصات شبکه عصبی سه لایه بهینه شده

تعداد گره های لایهی میانی	3
تعداد گره های لایه ی خروجی	1
تعداد دفعات تکرار	67
تابع تنظیم	MSW
تابع آموزشی	Trainbr
تابع انتقال	Tansig

جدول شماره 5: مشخصات آماری مربوط به مدل شبکه ی عصبی برای سری های مرجع و پیش بینی شونده

RMSE	R^2	Type of set
0/127	0/969	دسته مرجع
0/375	0/921	دسته پیش بینی



نمودار شماره 1: تغییرات مجذور میانگین مربعات خطا در دو دسته مرجع و پیش بینی به ازای تعداد گره های لایه ی مخفی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

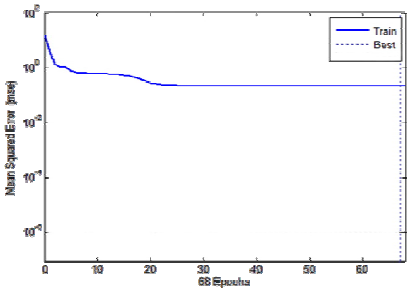
جدول شماره 6: مقادیر شاخص‌های آماری داده‌های گروه مرجع و پیش بینی مربوط به مدل شبکه ی عصبی در مقابل مدل خطی

BR-ANN (دسته پیش بینی)	MLR (دسته پیش بینی)	BR-ANN (دسته مرجع)	MLR (دسته مرجع)	
0/921	0/8785	0/969	0/8923	R^2
0/375	0/4261	0/127	0/2358	RMSE

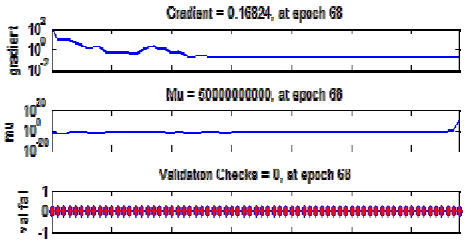
جدول شماره 7: مقادیر تجربی و پیش بینی شده Log MIC توسط مدل های خطی و شبکه عصبی

لگاریتم حداقل غلظت بازدارندگی (MLR)	لگاریتم حداقل غلظت بازدارندگی (BR-ANN)	لگاریتم حداقل غلظت بازدارندگی (Exp)	شماره ترکیب
0/33	0/12	-0/04	*1
0/11	0/27	0/20	2
0/62	0/24	0/17	3
0/46	0/33	0/54	*4
0/29	0/18	0/18	5
0/08	0/15	0/18	6
0/66	0/72	0/76	7
0/83	1/28	1/50	8
0/50	0/57	0/48	9
0/20	0/46	0/48	10
0/07	-0/11	-0/10	11
1/62	1/21	2/00	12
0/36	0/43	0/55	*13
1/46	1/49	1/10	14
1/65	1/75	1/70	15
1/44	0/25	1/10	16
1/50	1/66	2/00	17
1/69	1/59	1/70	18
1/56	1/49	1/40	*19
1/39	1/28	1/40	20
0/27	1/29	0/49	*21
1/60	1/48	1/40	22
1/51	1/44	1/70	23
0/37	-0/46	-0/70	24
1/00	0/80	0/80	25
-0/05	-0/11	-0/11	26
0/14	-0/08	-0/11	27
-0/25	-0/43	-0/41	28
0/12	0/18	0/49	29
0/13	0/08	0/19	30
0/53	0/59	0/49	31
0/69	0/58	1/10	32
1/15	0/88	0/80	33
0/57	0/42	0/49	34
0/29	0/52	0/49	35
0/78	1/11	1/40	*36
-0/22	-0/06	-0/11	37
-0/16	-0/06	-0/11	38
0/27	0/28	0/16	*39
-0/53	-0/80	-1/00	40
-1/20	-1/38	-1/30	41
-0/39	0/65	0/80	42
1/41	1/47	1/70	43
0/73	1/00	1/10	*44
0/36	0/54	0/19	*45
0/65	0/95	0/89	46
0/91	1/23	1/19	47

* : دسته پیش بین



نمودار شماره 2: تغییرات میانگین مربعات خطا در مقابل تعداد دفعات تکرار



نمودار شماره 3: تغییرات شاخص‌های شبکه درمقابل تعداد دفعات تکرار

بحث

در مطالعات طراحی دارو بر پایه‌ی کامپیوتر، تحلیل آماری روابط بین ویژگی‌های ساختاری و اثرات درمانی با استفاده از روش‌های متنوع، درک روابط ساختار با اثرات زیستی را تسهیل می‌کند. توسعه‌ی این روش‌ها همواره در جهت سرعت بخشی و بهبود کیفیت این مطالعات صورت می‌گیرد.

در این مطالعه توصیف‌کننده‌های مختلفی برای پیش‌بینی فعالیت ضد سل 47 مولکول از مشتقات تیوسمی کاربازون به روش‌های خطی چندگانه و شبکه عصبی مصنوعی محاسبه شد و مدل‌های مطلوب از مجموعه‌ای از توصیف‌کننده‌های الکترونی و هندسی به‌دست آمدند.

توصیف کننده های هندسی PMIX و PMIZ (Principal moments of inertia) بیانگر ممان اینرسی اصلی مولکول بوده و نشانگر چگونگی توزیع جرم اتم‌های مولکول در جهات مختلف می‌باشد. این توصیف‌کننده‌ها مقادیر کمی فیزیکی مرتبط با دینامیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

چرخشی یک مولکول هستند. ممان اینرسی حول هر محور، از طریق فرمول زیر محاسبه می‌شود به طوری که A تعداد اتم‌ها و r_i، m_i به ترتیب جرم اتمی و فاصله عمودی از محور مورد نظر اتم i ام از مولکول هستند.

$$I = \sum_{i=1}^{A} m_i r_i^2$$

برای هر یک از ابعاد X, Y, Z ممان اینرسی به صورت زیر تعریف می شود.

$$I_{XX} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, (y_i^2 + z_i^2)$$

$$I_{YY} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, (x_i^2 + z_i^2)$$

$$I_{ZZ} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, (x_i^2 + y_i^2)$$

مقادیر بین محوری، محصولات ممان اینرسی هستند و به صورت زیر تعریف می گردد.

$$I_{XY} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, x_i . y_i$$

$$I_{XZ} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, x_i . z_i$$

$$I_{YZ} = \sum_{i=1}^{A} m_i \,.\, y_i . z_i$$

با توجه به نتایج حاصل در مدل با افزایش ممان اینرسی حول محور X مقدار Log MIC افزایش و حول محور Z باعث کاهش این مقدار می شود.

Qneg هم یک توصیف‌کننده الکترونی است که بیان‌گر مقدار کمی بار خالص منفی اتمی می‌باشد. توصیف‌کننده‌های مربوط به دانسیته‌ی موضعی الکترون، توسط شیمی بر پایه‌ی کامپیوتر محاسبه می‌شوند و می‌توان آن‌ها را از توصیف کننده‌های شیمی کوانتومی به شمار آورد.

بارهای الکتریکی در مولکول نیروی محرکه واکنش‌های الکترواستاتیک هستند و دانسیته‌ی موضعی الکترون نقش عمده‌ای در واکنش‌های شیمیایی، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و تمایل اتصال به گیرنده ایفا می کنند.

Qneg حداکثر بار منفی یک مولکول است که به صورت $Qneg = \max_a (q^-_a)$ محاسبه می‌شود و q^- بار منفی خالص اتمی است. با توجه به ضریب منفی این توصیف‌کننده در مدل، افزایش Qneg، کاهش Log MIC را به دنبال دارد.

توصیف‌کننده‌های RDF030p، RDF140u و RDF060p جزء دسته ی تابع توزیع شعاعی و از توصیف‌کننده‌های هندسی هستند. تابع توزیع محوری با توجه به چینش سه بعدی اتم‌ها منحصر به فرد است و در برابر جابه‌ایی و چرخش کل مولکول تغییرناپذیر است. به علاوه این تابع می‌تواند برای نمایش اطلاعات خاص در یک ساختار معین سه بعدی به انواع خاص اتم‌ها یا فواصل معین محدود شود، تا به طور مثال ممانعت فضایی یا ویژگی‌های ساختمان-اثر یک مولکول را توصیف کند. شکل اصلی کد تابع توزیع شعاعی به طریق زیر محاسبه می‌شود. f فاکتور مقیاس، w خصوصیات ویژه‌ی اتمی اتم i و j، r_{ij} فاصله‌ی بین اتم i و j و A تعداد اتم‌هاست. β پارامتر هموارسازی است، که بیانگر توزیع احتمال فاصله بین اتمی یک اتم خاص است. β می تواند معرف حرکات اتم‌ها باشد.

$$g(R) = f.\sum_{i=1}^{A-1}\sum_{j=i+1}^{A} w_i.w_j e^{-\beta.(R-rij)^2}$$

نتایج مقادیر پیش‌بینی درد و مدل و اعتبار سنجی آن‌ها، نشان می‌دهد که مدل حاصل از شبکه در مقایسه با مدل خطی بهبود قابل ملاحظه‌ای یافته و مقادیر مجذور میانگین مربعات خطا برای هر دو گروه مرجع و پیش‌بینی کاهش پیدا کرده است (جدول شماره 6). مقایسه همبستگی مقادیر پیش‌بینی شده در دو مدل با مقادیر تجربی در هر دو گروه مرجع و پیش‌بینی، که در مقایسه نتایج به‌دست آمده است و در نمودارهای 4، 5، 6 و 7 مشخص است، نشانگر برتری مدل شبکه عصبی بر مدل خطی در این مطالعه است. به علاوه کاهش مقادیر باقیمانده که اختلاف مقادیر پیش‌بینی با مقادیر تجربی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

هستند، در دوگروه مرجع و پیش‌بینی، با مقایسه‌ی نمودارهای 8، 9، 10 و 11، به خوبی برتری مدل شبکه عصبی مصنوعی بر مدل خطی را نشان می‌دهد.

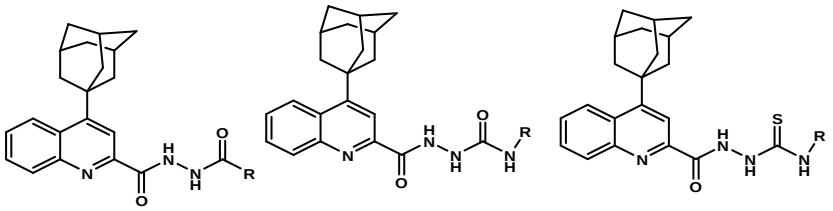
در مطالعه‌ای که توسط شهلایی و همکاران روی ترکیبات مهارکننده رسپتورهای کموکینی (eceptors Chemokine) - به عنوان ترکیبات با فعالیت بالقوه ضد التهاب - صورت گرفت، هم نشان داده شد که روش‌های غیر خطی آنالیز به صورت بهتری فعالیت بیولوژیکی ترکیبات مورد مطالعه را پیش‌بینی می‌کند(21). در مورد استخراج رابطه‌ی ساختار - فعالیت ضد سلی ترکیبات مورد مطالعه، مستندی در مقالات پیدا نشد اما در مطالعه‌ای که توسط Patel و همکاران در پیدا کردن رابطه‌ی ساختار - فعالیت ضد سلی مشتقات هیدرازیدی، سمی کاربازیدی و تیوسمی کاربازیدی از کینولین‌های دارای استخلاف آدامانتان در موقعیت چهار (تصویر شماره4) صورت گرفته، مشخص شده است که گذاشتن استخلافات بزرگ و استخلافات الکترون کشنده روی موقعیت پارای حلقه‌ی فنیل در موقعیت R، می تواند فعالیت ضد سلی این ترکیبات را افزایش دهد(22).

در این مطالعه توصیف‌کننده‌های مختلفی برای هر مولکول محاسبه، و از بین آن‌ها 6 توصیف‌کننده‌ای که بیش‌ترین ارتباط را با فعالیت ضد سلی ترکیب‌ها داشتند، انتخاب شدند. سپس مدل‌سازی و پیش بینی این توصیف‌کننده‌ها با روش‌های MLR و ANN انجام شد. نتایج حاصل از مدل‌سازی با شبکه‌ی عصبی به خوبی بهبود در شاخص‌های آماری و توان پیش‌بینی مدل نسبت به مدل خطی را نمایش می‌دهد.

با توجه به نتایج مطلوب در پیش‌بینی اثرات ضد سل این دسته از ترکیبات، می‌توان انتظار داشت که با ارائه‌ی مقادیر محاسبه شده برای ترکیباتی با ساختارهای مشابه به شبکه‌ی آموزش دیده‌ی حاصل، اثرات زیستی آن‌ها با اعتبار قابل قبولی پیش‌بینی شود. بدین ترتیب به کمک یافته‌های این مطالعه می توان، مشتقات تیوسمی کاربازونی را طوری منطقی طراحی کرد که فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها افزوده گردد. این مطالعه نشان داد که توصیف‌گرهای الکترونی و هندسی بیش‌ترین تأثیر را در فعالیت ضد سلی مشتقات تیوسمی کاربازونی ایفا می‌کنند. هر چند در این نوع از مطالعات فرض ثابت دانستن شرایط محیطی و نادیده گرفتن بر هم‌کنش‌های ابرالکترونی مولکول‌های زیستی با مولکول‌های مورد نظر در شرایط درون تنی اجتناب‌ناپذیر است، اما با توجه به نقاط قوت این نوع تخمین‌ها و همچنین افزایش چشمگیر در سرعت غربالگری تعداد بسیار زیادی از ترکیبات، می‌توان از این ابزار به خوبی در معرفی ترکیبات رهبر برای مراحل بعدی مطالعات طراحی دارو، سود جست.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان به شماره 91/173 می‌باشد که از دانشگاه علوم پزشکی کرمان به عنوان تأمین‌کننده‌ی منابع مالی مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می‌شود.



شکل شماره ۴: برخی مشتقات هیدرازید، سمی کاربازید و تیوسمی کاربازید از کینولین-4-آدامانتان-1-ایل با اثر ضد سل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

References

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23553en. Accessed May 2, 2019.
2. Martin YC. Quantitative drug design: a critical introduction. New York: Marcel Dekker; 1978.
3. Sanz F, Martín M, Pérez J, Turmo J, Mitjana A, Moreno V, et al. Quantitative approaches to drug design. Amsterdam: Elsevier; 1983.
4. Saliner AG. Molecular quantum similaritiy in QSAR: application in computer-aided drug design. PhD thesis, Universitate de Girona, Girona, 2004.
5. Terfloth L, Gasteiger J. Neural networks and genetic algorithms in drug design. Drug Discov Today 2001; 6 (suppl 2): 102-108.
6. Thomas G. Medicinal Chemistry: an introduction. 2nd ed.Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
7. Hansch C, Hoekman D, Gao H. Comparative QSAR: toward a deeper understanding of chemicobiological interactions. Chem Rev 1996; 96(3): 1045-1076.
8. Schmidli H. Multivariate prediction for QSAR. Chemometr Intell Lab Syst 1997; 37(1): 125-136.
9. Hansch C, Kurup A, Garg R, Gao H. Chem-bioinformatics and QSAR: a review of QSAR lacking positive hydrophobic terms. Chem Rev 2001; 101(3): 619-672.
10. Cross SS, Harrison RF, Kennedy RL. Introduction to neural networks. Lancet 1995; 346: 1075-9.
11. Chaloulakoua A, Saisanaa M, Spyrellisa N. Comparative assessment of neural networks and regression models for forecasting summertime ozone in Athens. Sci Total Environ 2003; 313: 1-13.
12. Nekoei M, Mohammad Hosseini M, Rahimi M, Alavi-Gharahbagh A. Linear and nonlinear quantitative structure-activity relationship for prediction of drug activity of some amino acid derivatives. J Appl Res Chem (JARC) 2012; 6(4): 61-53 (Persian).
13. Mansourian M, Saghaie L, Fassihi A, Madadkar-Sobhani A, Mahnam K, Linear and nonlinear QSAR modeling of 1,3,8-substituted-9-deazaxanthines as potential selective A2BAR antagonists. Med Chem Res 2013; 22: 4549-4567.
14. Bermudez LE, Reynolds R, Kolonoski P, Aralar P, Inderlied CB, Young LS. Thiosemicarbazole (thiacetazone-like) compound with activity against Mycobacterium avium in mice. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(8): 2685-2687.
15. Karali N, Gürsoy A, Kandemirli F, Shvets N, Kaynak FB, Ozbey S, et al. Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. Bioorg Med Chem 2007; 15(17): 5888–5904.
16. De Logu A, Saddi M, Onnis V, Sanna C, Congiu C, Borgna R, et al. In vitro antimycobacterial activity of newly synthesised S-alkylisothiosemicarbazone derivatives and synergistic interactions in combination with rifamycins against Mycobacterium avium. Int J Antimicrob Agents 2005; 26(1): 28-32.
17. Cocco MT, Congiu C, Onnis V, Pellerano ML, De Logu A. Synthesis and antimycobacterial activity of new S-alkylisothiosemicarbazone derivatives. Bioorg Med Chem 2002; 10(3): 501-506.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]

18. da S Maia PI, Pavan FR, Leite CQF, Lemos SS, de Sousa GF, Batista AA, et al. Vanadium complexes with thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, crystal structures and anti-Mycobacterium tuberculosis activity. Polyhedron 2009; 28(2): 398-406.
19. Güzel Ö, Karali N, Salman A. Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/ trifluoromethoxy-1 H-indole-2, 3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives. Bioorg Med Chem 2008; 16(19): 8976-8987.
20. Sriram D, Yogeeswari P, Thirumurugan R, Pavana RK. Discovery of new antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones. J Med Chem. 2006; 49(12): 3448-3450.
21. Shahlaei M, Fassihi A, Saghaie L. Application of PC-ANN and PC-LS-SVM in QSAR of CCR1 antagonist compounds: a comparative study. Eur J Med Chem 2010; 45(4): 1572-1582.
22. Patel SR, Gangwal R, Sangamwar AT, Jain R. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl) quinoline as anti-tuberculosis agents. Eur J Med Chem 2014; 85: 255-267.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-10-25]