

Emprego de Hogramas Moleculares nos Estudos de QSAR de uma Classe de Imidas com Potente Ação Analgésica

Deise M. Borchhardt *(PG), Tiago L. Moda (PG), Adriano D. Andricopulo (PQ)
(ziza_mb@yahoo.com.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: Imidas, QSAR, HQSAR

Introdução

As imidas cíclicas representam uma classe de grande interesse em Química Medicinal devido ao seu amplo espectro de aplicações farmacológicas e biológicas.¹ O grande volume de dados gerados é particularmente atrativo para o desenvolvimento de estudos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR). Hograma QSAR (HQSAR) é uma técnica que tem sido empregada com sucesso em nosso laboratório na criação de modelos preditivos para uma variedade de conjuntos de dados.² HQSAR emprega hogramas moleculares originados da fragmentação molecular 2D. Com o objetivo de identificar e quantificar as relações 2D entre a estrutura e atividade de uma série de imidas cíclicas com potente ação analgésica, um conjunto de dados foi criado para o desenvolvimento de modelos de HQSAR.

Resultados e Discussão

O conjunto de dados criado neste estudo consiste de 34 imidas, entre derivados de maleimidas e naftalimidas, associadas aos correspondentes valores da propriedade biológica (ID₅₀). Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.1/Linux (Tripos Inc., USA). Diversas combinações foram testadas no processo de geração e otimização dos modelos de HQSAR através da variação de parâmetros de distinção de fragmentos, tamanho dos fragmentos, além do comprimento do hograma molecular. O melhor modelo estatístico de HQSAR foi gerado usando átomo (A), ligação (B) hidrogênio (H) e doador e acceptor (DA) como distinção de fragmentos e 2-5 como tamanho dos fragmentos. Para este modelo, valores de $q^2 = 0,75$ e $r^2 = 0,92$, com 5 componentes foram obtidos. O melhor modelo gerado apresenta boa consistência interna e foi usado no processo de validação externa. Para isso, um conjunto teste foi empregado para a avaliação da capacidade preditiva do modelo para novos compostos não incluídos no conjunto treinamento. O processo de validação externa é essencial na qualificação de um modelo de QSAR em relação ao seu emprego no planejamento de fármacos. A Tabela 1 mostra os valores preditos e experimentais para o conjunto teste.

Tabela 1. Valores experimentais e valores preditos para a série teste.

pID ₅₀ Experimental	pID ₅₀ Predito	Resíduo
4,45	4,13	0,32
6,00	5,84	0,16
5,77	5,89	-0,12
5,12	4,90	0,22
4,94	5,17	-0,23
3,52	3,78	-0,26
3,91	4,15	-0,24

A Figura 1 mostra o gráfico com a representação das relações entre os valores experimentais e preditos para o conjunto de dados.

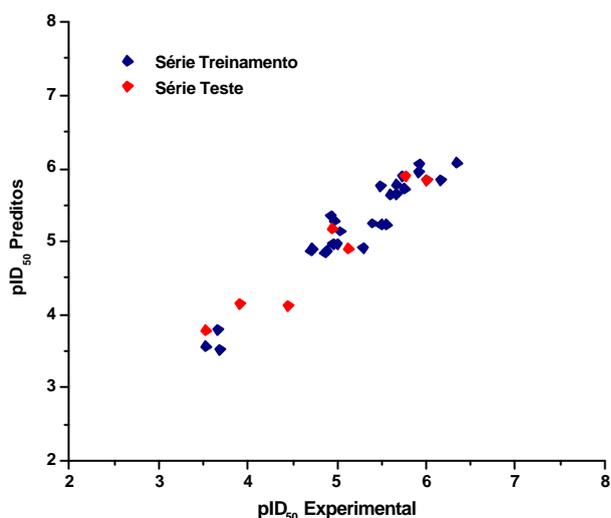


Figura 1. Relação entre os valores experimentais e preditos do modelo HQSAR

Conclusões

O modelo de QSAR 2D gerado neste estudo possui boa capacidade preditiva, sendo útil no planejamento de novas imidas mais potentes.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹ Andricopulo, A.D.; Yunes, R.A.; Filho, C.; Nunes, R.J.; Frazer, J.W.; Cordes, E.H. *Pharmazie* **1999**, *54*, 698.

² Castilho, M.S.; Postigo, M.P.; Paula, C.B.V.; Montanari, C.A.; Oliva, G.; Andricopulo, A.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 516.