

# Modelagem MIA-QSAR das atividades biológicas de inibidores não-peptídicos de HIV-protease

Matheus P. Freitas (PQ),<sup>a\*</sup> Rodrigo A. Cormanich (PG),<sup>b</sup> Omar Deeb (PQ),<sup>c</sup> Roberto Rittner (PQ)<sup>b</sup>

e-mail: [matheus@dqi.ufla.br](mailto:matheus@dqi.ufla.br)

<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, CP 3037, 37200-000, Lavras-MG.

<sup>b</sup> Instituto de Química, UNICAMP, CP 6154, 13083-970, Campinas-SP.

<sup>c</sup> Faculty of Pharmacy, Al-Quds University, Jerusalem, Palestina.

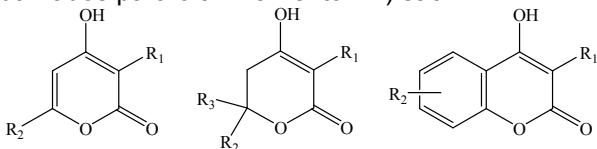
Palavras Chave: MIA-QSAR, Inibidores de HIV-protease, Química Medicinal.

## Introdução

QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) é um processo indireto pelo qual uma estrutura química é quantitativamente correlacionada com atividade biológica, isto é, por meio da medida ou cálculo de parâmetros que se correlacionam com atividade biológica, chamados descritores (Eq. 1).

$$\text{Atividade} = f(\text{descritores}) \quad (1)$$

Em MIA-QSAR (MIA = *Multivariate Image Analysis*), as imagens são estruturas químicas bidimensionais, como aquelas desenhadas usando programas conhecidos, como ChemDraw ou ChemSketch. Essas imagens (estruturas químicas 2D) mostraram apresentar excelente correlação com atividades biológicas.<sup>1</sup> Para fins numéricos, as imagens devem ser entendidas como um conjunto de pixels pretos (onde houver desenho) e brancos (onde não houver desenho), isto é, são números binários. A variação nas coordenadas dos pixels corresponde às alterações estruturais das moléculas de uma série congênere e, portanto, explica a variância nas atividades biológicas dentro dessa série. MIA-QSAR foi empregado neste trabalho para modelar as atividades biológicas de uma série de inibidores da enzima HIV-protease, cujos esqueletos gerais (utilizados para o alinhamento 2D) são:



## Resultados e Discussão

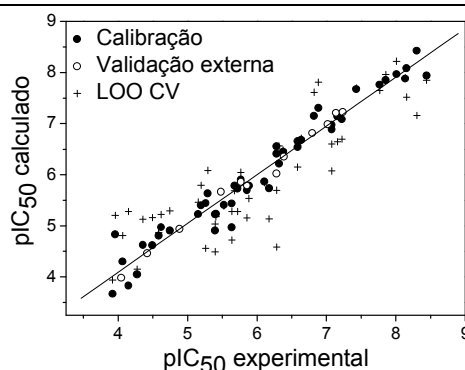
A conversão das imagens em binários, a construção da matriz X (variáveis independentes) e do vetor coluna Y (variáveis dependentes, que são as bioatividades), e a calibração usando PLS como método de regressão, bem como as validações externa e cruzada *leave-one-out*, foram feitas usando o programa Matlab.<sup>2</sup> Os dados experimentais da série congênere de não-peptídeos inibidores de HIV-protease, bem como a divisão dos grupos teste e de treinamento, foram obtidos da literatura.<sup>3,4</sup>

A análise MIA-QSAR forneceu um modelo preditivo e confiável. A Tabela 1, conforme ilustrado na Figura 1, mostra que ambos os parâmetros de calibração e

validação, bem como o teste de robustez “Y-randomization” ( $r^2 = 0.07 \pm 0.03$ , média de 10 repetições), credenciam o modelo para ser usado na predição de pIC<sub>50</sub> de novos não-peptídeos inibidores de HIV-protease, desde que sejam compostos congêneres das estruturas utilizadas na modelagem.

**Tabela 1.** Parâmetros estatísticos da modelagem MIA-QSAR para os inibidores de HIV-protease.

Parâmetro	Calibração	LOO-CV	Val. Externa
# LVs	7	7	7
$r^2$	0.953	0.741	0.990
RMSE	0.270	0.642	0.109



**Figura 1.** Atividades (pIC<sub>50</sub>) experimentais e calculadas usando a modelagem MIA-QSAR.

## Conclusões

Imagens bidimensionais de estruturas químicas correlacionam-se com atividades biológicas, conforme demonstrado pela modelagem MIA-QSAR das bioatividades de inibidores não-peptídicos da HIV-protease. O modelo pode servir para prever a atividade biológica de novos fármacos congêneres, que podem ser, por exemplo, uma molécula oriunda da miscelânea de subestruturas das duas moléculas mais ativas da série.

## Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq e FAPESP

<sup>1</sup> Freitas, M.P. *et al.*, *Curr. Comput.-Aid. Drug Des.* 4, 2008, 273.

<sup>2</sup> Matlab 7.5, MathWorks, Natick, 2007.

<sup>3</sup> Deeb, O. and Goodarzi, M., *Chem. Biol. Drug Des.* 75, 2010, 506.

<sup>4</sup> Lunney, E.A. *et al.*, *J. Med. Chem.* 37, 1994, 2664.