

MIA-QSAR para modelagem das bioatividades de dipeptídeos modificados como inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina.

Daniel G. Silva¹ (PG)*, Matheus P. Freitas¹ (PQ) danielgedder@yahoo.com.br*

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, P.O.B 3037, 372000-00, Lavras-MG, Brasil.

Palavras Chave: MIA-QSAR, ECA e Hipertensão Arterial.

Introdução

A hipertensão arterial é uma das principais doenças causadora de mortes em todo mundo, embora não exista cura, é possível um controle eficaz, baseado na reformulação de hábitos de vida e uso de anti-hipertensivos.

A via de regulação da pressão arterial, o sistema renina-angiotensina tem se mostrado muito mais complexo do que inicialmente se pensava. Esse fato oferece uma oportunidade para desenvolver novas estratégias terapêuticas. Dentre as diversas estratégias de planejamento molecular de novos fármacos, a MIA-QSAR tem se destacado por ser uma técnica simples, rápida, barata e de fácil acesso, comparada com outras técnicas de QSAR.

Utilizando essa metodologia o objetivo desse trabalho é modelar as bioatividades de dipeptídeos modificados como possíveis inibidores para a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA).

Resultados e Discussão

Foram retiradas da literatura 87 moléculas, que são potenciais inibidores da ECA, pertencentes a uma série congênere e com atividade biológica conhecida, para construção do modelo MIA-QSAR.^{1,2}

As estruturas químicas foram desenhadas no programa *ChemSketch* e transferidas uma a uma para o aplicativo *Paint* do *Microsoft Windows* e foram salvas como *bitmaps* (.bmp). Depois cada imagem foi sobreposta à outra, formando um arranjo tridimensional que foi desdobrado em um arranjo bidimensional usando o programa *Matlab*, ou seja, uma matriz **X**, que pode ser correlacionada com o bloco **Y** das atividades biológicas, por meio de mínimos quadrados parciais (PLS bilinear), onde, as alterações nos *pixels* das imagens explicam a variância no bloco **Y**. Esse processo pode ser observado na figura 1.

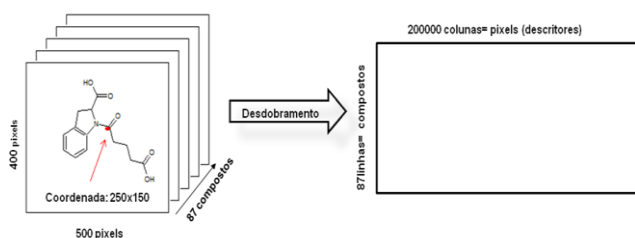


Figura 1: Construção do arranjo tridimensional e desdobramento para a matriz **X**.

O modelo forneceu os seguintes valores:

Parameter	Calibration	LOOCV	Test.set	Yrandomization ^a
r ²	0.909	0.604	0.779	0.600±0.023
RMSE	0.492	1.044	0.687	1.028±0.030

^a média de 10 repetições

Tabela 1: Dados estatísticos das análises.

Para que os modelos sejam preditivos convencionou – se que r² e q² devem apresentar – se maior que 0,8 e 0,5, respectivamente.

Foram retiradas 18 moléculas do grupo, denominadas Test.set, a fim de realizar uma validação externa, como a atividade biológica dessas moléculas é conhecida, pode – se testar o poder preditivo do modelo QSAR construído.

Para confirmar que o modelo QSAR construído, que possui boa correlação, não foi obra do acaso, o bloco **Y** foi embaralhado aleatoriamente, e foram feitos todos os testes novamente para os dois grupos, os bons resultados podem ser observados na tabela 1 e na figura 3, e comprovam que o modelo MIA-QSAR construído é robusto, confiável e preditivo.

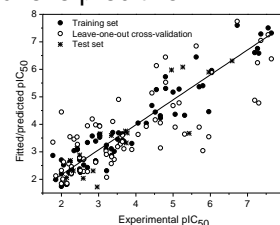


Figura 3: Gráficos de correlações baseados em descritores MIA

Os novos inibidores propostos são miscelâneas das subestruturas mais ativas da série. Os resultados utilizando o modelo MIA-QSAR construído encontram – se na tabela 2:

Novas moléculas	Mol1	Mol2	Mol3	Mol4	Mol5
IC ₅₀	8,78	5,51	4,08	6,73	7,76

Tabela 2: Atividade biológica dos potenciais inibidores da ECA.

Conclusões

O modelo MIA-QSAR construído pode ser utilizado para propor novos potenciais inibidores da ECA, e as moléculas que apresentaram maior atividade biológica predita foram às com um átomo de enxofre, podendo ser esta a razão para maior atividade biológica predita, já que o captopril tem estrutura semelhante a essas.

¹ Amor, A.; San, J.; Seung, J. C. *Chem. Soc.* **2005**, *26*, 6.

² Oleg, U. et al. *Carpathian J. Math.* **2004**, *2*, 275.