

Estudo de QSAR em série de derivados de compostos 2-amino-tiofênicos com atividade contra *Candida albicans* utilizando descritores moleculares e máquinas de vetores de suporte.

Marcus Tullius Scotti (PQ)^{1*}, Luciana Scotti (PQ)², Edeltrudes de Oliveira Lima (PQ)³, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (PQ)⁴, Marcelo Sobral da Silva (PQ)², Hamilton Mitsugu Ishiki (PQ)⁵
*mtscotti@ccae.ufpb.br

1 – Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Campus IV;

2 – Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Campus I;

3 - Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas;

4 – Universidade Estadual da Paraíba, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas Bioativa;

5 – Universidade do Oeste Paulista.

Palavras Chave: descritores moleculares, quimiometria, antifúngica.

Introdução

Devido o aumento da incidência de infecções fúngicas sistêmicas nas últimas décadas, o aumento da taxa de mortalidade causada por estas infecções oportunistas e o comprometido do tratamento devido o aparecimento de formas resistentes; a elucidação das características moleculares de derivados do 2-amino-tiofênico relacionadas à atividade antifúngica é de interesse fundamental.

Assim, este estudo pretendeu buscar informações para determinar as características do grupo farmacofórico responsáveis pela atividade antifúngica de compostos derivados do 2-amino-tiofênico. Os valores da atividade antifúngica, determinada experimentalmente contra *Candida albicans*, foi expressa na Mínima Concentração Inibitória (MIC), em mol/L.

Resultados e Discussão

Uma série de trinta e quatro (34) compostos derivados do 2-amino-tiofênico, sintetizados pelo grupo, e com atividade antifúngica verificada com MIC entre 1,35 a 3,37 mol/L, foram desenhadas no programa HyperChem 8.0 e suas geometrias foram otimizadas através do campo de força de mecânica molecular MM+ e do método semi-empírico AM1 (Austin Model 1). As estruturas otimizadas das espécies foram submetidas à análise conformacional. Os confôrmeros de energia mínima foram selecionados, convertidos para formato .mol (MDL) e utilizado como dados de entrada no programa DRAGON 6.0. Neste programa, diferentes tipos de descritores foram gerados. Inicialmente todos os descritores com valores constantes, com apenas um valor diferente e todas as variáveis altamente intercorrelacionadas ($r > 0.95$) foram excluídos, restando 1125 descritores.

Os descritores foram gerados e juntamente com os dados de inibição foram importados para o programa KNIME 2.5.1 (Konstanz Information Miner) para análise de dados com Máquinas de Vetores de Suporte¹ ("Support Vector Machine" – SVM) para a geração de um modelo de QSAR. Foi utilizado a Função kernel de base radial (radial basis function (RBF) kernel). A série foi dividida em treino

e teste, respectivamente com 26 e 8 amostras representando aproximadamente 75% e 25% da série. A vantagem do uso de SVM está na possibilidade de se encontrar uma solução não linear, sem o risco de se obter o mínimo local. Os parâmetros $\gamma = 0,01$ (da função) e $C = 2$ (parâmetro que regula a relação entre a complexidade e os desvios dos erros) foram selecionados utilizando a validação interna cruzada "leave-one-out" para analisar a robustez do modelo. Os principais parâmetros estatísticos estão listados na Tabela 1 e verifica-se que o modelo apresenta um significativo poder preditivo ($Q^2_{cv-loo} = 0,84$ e $r^2_{ext} = 0,74$).

Tabela 1 - Parâmetros e dados estatísticos do modelo SVM selecionado

Kernel	C	γ	r^2	s	Q^2_{cv-loo}	s- press	r^2_{ext}	s- ext
RBF	2	0,01	0,99	0,04	0,84	0,45	0,74	0,50

Os descritores com maior relevância no modelo selecionado são: o B06N-Cl, que representa a presença de átomos de nitrogênio e cloro com distância topológica 6², o DLS_04 que indica se um composto apresenta características de fármaco a partir de critérios estruturais e físico químicos² e o nArNR2 que representa o número de aminas terciárias aromáticas², todos com contribuição positiva.

Conclusões

A partir da metodologia SVM foi possível, a partir de um grande número de descritores, obter um modelo que possibilite reconhecer algumas características estruturais importantes para a atividade frente a *C. albicans* de derivados do 2-amino-tiofênico.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro do CNPq.

¹BURGES, Christopher J. C., 1998. A tutorial on support vector machines for pattern recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 2(2), 121–167.

² TODESCHINI R; CONSONNI V Handbook of molecular descriptors. Weinheim: Chichester, Wiley-VCH, 2000. 667p.