

## Aplicação de QSAR-2D na graduação: exemplo de aula prática

Vinicius de Medeiros Alves<sup>1\*</sup> (PG), Elias Matias Laurentino<sup>1</sup> (IC), Carolina Horta Andrade<sup>1</sup> (PQ).

\*viniciusm.alves@gmail.com

Laboratório de Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

Palavras Chave: QSAR, graduação, aula prática.

### Introdução

A modelagem molecular (MM) constitui um conjunto de métodos teóricos e técnicas computacionais usadas na modelagem ou mimetização do comportamento e interação de moléculas. Atualmente, a MM se tornou indispensável no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, assim como estudos do metabolismo e avaliação prévia de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas.<sup>1</sup>

Os estudos de relações quantitativas entre estrutura e atividade, QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) são uma das técnicas de MM mais utilizadas no planejamento de fármacos. Os modelos de QSAR descrevem uma relação matemática entre atributos estruturais e a propriedade biológica de um conjunto de compostos químicos.<sup>2</sup> Por esse motivo, a utilização de QSAR na disciplina de Química Farmacêutica Medicinal é de grande valia nos processos de ensino e aprendizagem, para auxiliar o entendimento do processo de planejamento de fármacos, assim como na compreensão da relação entre a estrutura e a atividade de compostos.<sup>3</sup>

Dessa maneira, propõe-se uma aula prática utilizando o QSAR-2D para auxiliar na compreensão das relações quantitativas entre estrutura e atividade de uma classe de compostos, assim como para o planejamento de novos fármacos a partir de modificações estruturais propostas.

### Resultados e Discussão

A geração de modelos de QSAR pode ser um processo moroso, tanto pela complexidade do conjunto de dados quanto pelo processo de validação, necessário para assegurar que os modelos gerados sejam robustos e preditivos.<sup>2</sup> O conjunto de dados selecionado para o desenvolvimento desta aula contém 31 esteroides com afinidade de ligação pelo receptor CBG, compilado por

Coats<sup>4</sup>. Previamente à aula, o conjunto de dados foi preparado conforme a metodologia proposta por Fourches et al.<sup>5</sup> Durante a aula prática, os alunos calcularam descritores DRAGON e removeram variáveis constantes e quase constantes (*cutoff* = 0.9). Os modelos foram gerados no pacote R utilizando o algoritmo original de Random Forest. Uma floresta foi gerada com 1000 árvores, sendo que para cada árvore classificatória, 75% do conjunto de dados estiveram no conjunto treinamento e 25% no conjunto teste, conseguindo-se um  $q^2 = 0,96$ . Ao final, foi sugerido que os alunos desenhassem três análogos de esteroides no Marvin Sketch (v.5.11, ChemAxon, Budapest, Hungary) e calculassem sua atividade utilizando os modelos gerados. Por fim, os alunos fizeram uma avaliação de como os grupamentos dos análogos interferiram na atividade.

### Conclusões

A aula se mostrou importante no auxílio do processo de ensino e aprendizagem, através da exemplificação da geração de modelos matemáticos que descrevem as relações entre a estrutura e atividade de compostos bioativos, assim como no processo de planejamento de fármacos.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEG.

<sup>1</sup> Barcellos, G. B.; Pauli, I.; Caceres, R. A.; Timmers, L. F. S. M.; Dias, R.; De Azevedo, W. F. *Curr. Drug Targets* **2008**, *9*, 1084–91.

<sup>2</sup> Tropsha, A. *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 476–488.

<sup>3</sup> Nogueira, L. J.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1*, 227–240.

<sup>4</sup> Coats, E. A. *Perspect. Drug Discovery Des.* **1998**, *12-14*, 199–213.

<sup>5</sup> Fourches, D.; Muratov, E.; Tropsha, A. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 1189–204.

<sup>6</sup> Breiman, L. E. O. *Machine Learning.* **2001**, *45*, 5–32.