

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Relação Estrutura e Atividade Quantitativa (QSAR)

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



Introdução

Objetivos

Relacionar atividade biológica de uma série de compostos aos seus parâmetros físico-químicos de uma forma quantitativa através de uma fórmula matemática.

Requisitos

Medidas quantitativas de propriedades biológicas e físico-químicas.

Propriedades Físico-Químicas

- Hidrofobicidade da molécula
- Hidrofobicidade dos substituintes
- Propriedades eletrônicas dos substituintes
- Propriedades estéricas dos substituintes

**Propriedades
geralmente mais
estudadas**

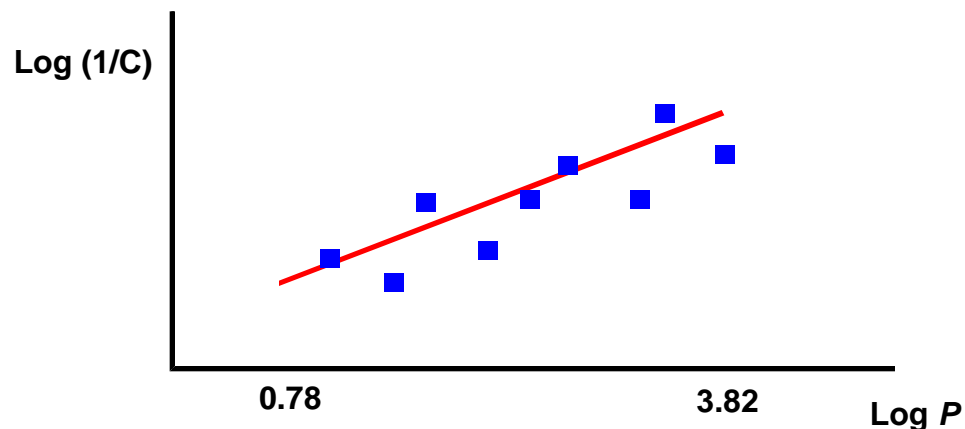
Hidrofobicidade da Molécula

$$\text{Coeficiente de partição} = \frac{[\text{Molécula em octanol}]}{[\text{Molécula em água}]}$$

Altos valores P  Alta hidrofobicidade

Hidrofobicidade da Molécula

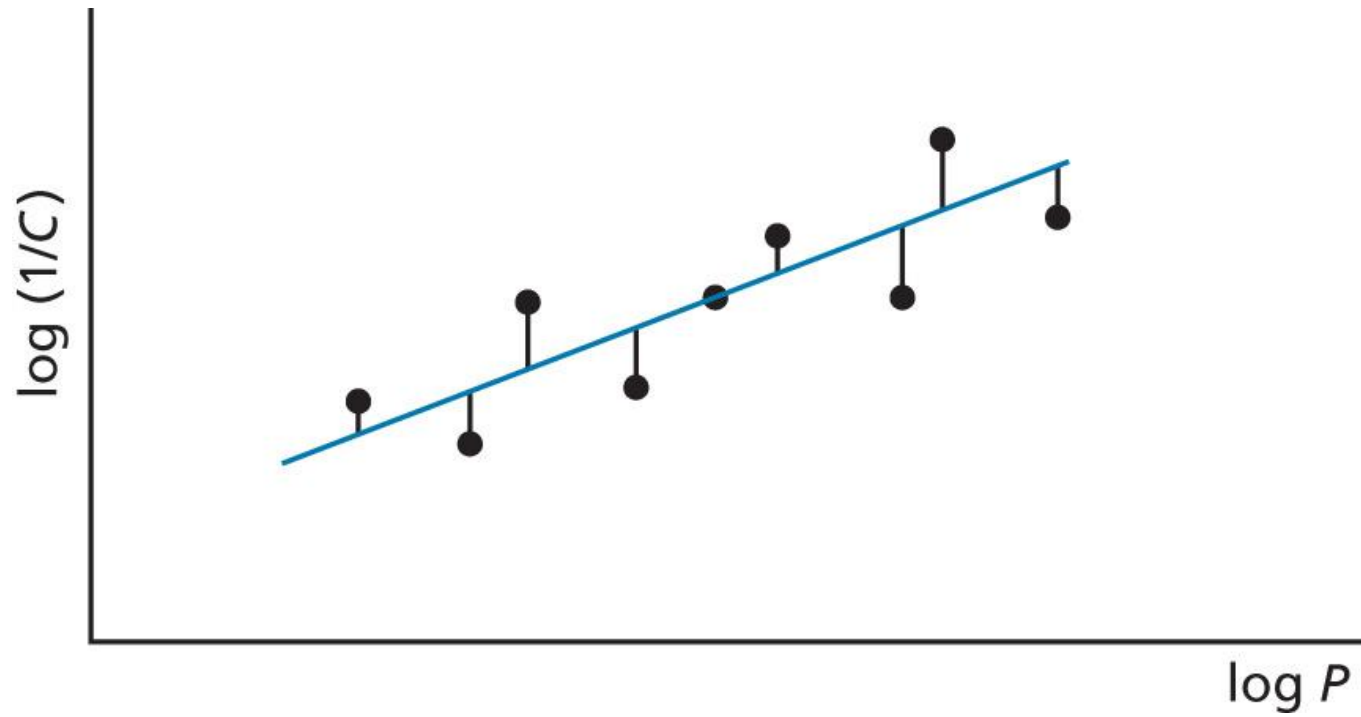
- Atividade do fármaco está frequentemente relacionado a P
ex.: ligação do fármaco a serum albumina
(linha reta – intervalo limitado de $\log P$)



$n = 42$

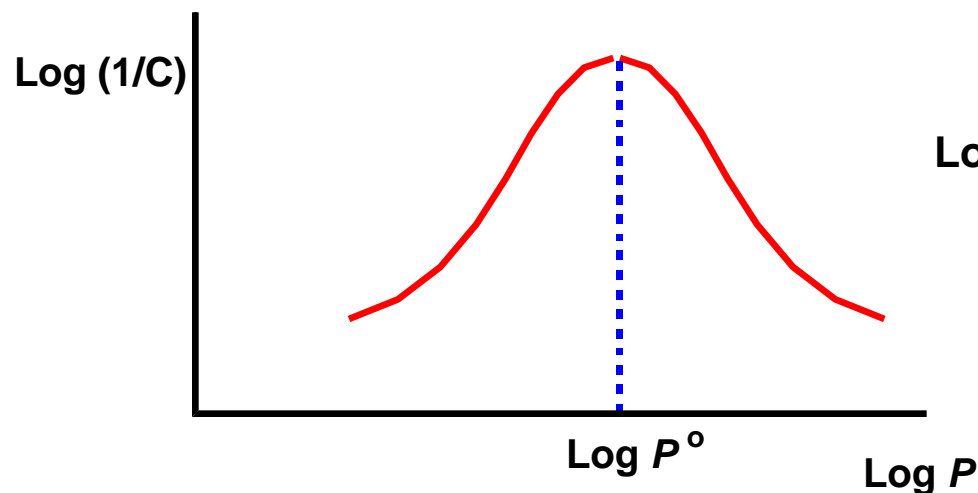
$$\text{Log} \left(\frac{1}{C} \right) = 0.75 \log P + 2.30$$

- Ligação aumenta a medida que $\log P$ aumenta
- Ligação é maior para fármacos hidrofóbicos



Hidrofobicidade da Molécula

Exemplo 2: Atividade anestésica geral de éteres
(curva parabólica – intervalo mais amplo de valores de $\log P$)



$$\text{Log} \left(\frac{1}{C} \right) = - 0.22(\text{log}P)^2 + 1.04 \text{log}P + 2.16$$

Valor ótimo de $\log P$ para atividade anestésica = $\log P^0$

Hidrofobicidade da Molécula

Equações de QSAR são apenas aplicáveis para compostos de mesma classe estrutural (ex.: éteres)

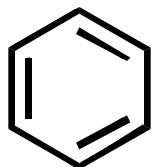
- Porém, $\log P^o$ is similar para anestésicos de diferentes classes estruturais (cerca de 2.3)
- Estruturas com $\log P$ aproximado 2.3 passam a BHE facilmente (ex. Barbitúricos potentes tendo $\log P$ de aproximadamente 2.0)
- Deve-se modificar o valor de $\log P$ de fármacos que estão próximos a 2.0 para evitar-se efeitos colaterais no SNC.

Hidrofobicidade dos Substituintes

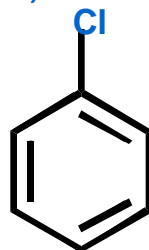
- Constante de hidrofobicidade (π)

- Uma medida da hidrofobicidade do substituinte relativa ao hidrogênio
- Existência de valores tabelados para substituintes aromáticos e alifáticos
- Medido experimentalmente pela comparação dos valores de $\log P$ com $\log P$ da estrutura “parente” (neste caso, benzeno)

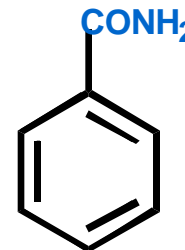
Exemplo:



Benzeno
(LogP= 2.13)



Clorobenzeno
(LogP= 2.84)



Benzamida
(LogP= 0.64)

$$\pi_{\text{Cl}} = 0.71$$

$$\pi_{\text{CONH}_2} = -1.49$$

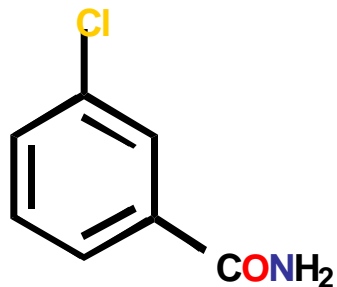
- Valores (+) correspondem a substituintes que sejam mais hidrofóbicos que o H.
- Valores (-) correspondem a substituintes que sejam menos hidrofóbicos que o H

Hidrofobicidade dos Substituintes

- A constante de hidrofobicidade (π)

- O valor de π é somente válido para estruturas similares
- É possível calcular $\log P$ utilizando valores π

Exemplo:



meta-Clorobenzamida

$$\begin{aligned}\text{Log } P_{(\text{theory})} &= \log P_{(\text{benzene})} + \pi_{\text{Cl}} + \pi_{\text{CONH}_2} \\ &= 2.13 + 0.71 - 1.49 \\ &= 1.35\end{aligned}$$

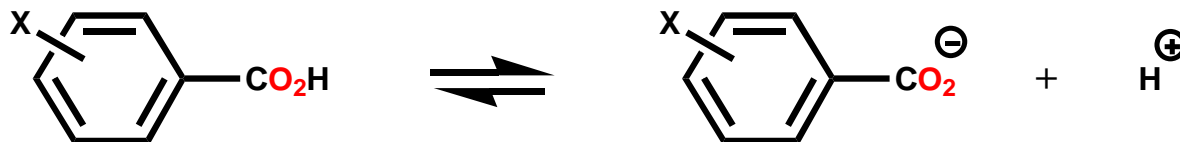
$$\text{Log } P_{(\text{observed})} = 1.51$$

- Uma equação QSAR pode incluir ambos termos: P e π .
- P mede a importância da hidrofobicidade total da molécula (importante para absorção, ligação, etc.)
- π identifica regiões específicas da moléculas as quais podem interagir com regiões hidrofóbicas do sítio ligante

Efeitos eletrônicos

Constante de Hammett do substituinte (σ)

- A constante (σ) é uma medida da capacidade e-retiradora ou e-doadora dos substituintes
- Pode ser medida experimentalmente e tabelada (ex. σ para substituintes aromáticos é medida pela comparação entre as constantes de dissociação dos substituintes no ácido benzóico)

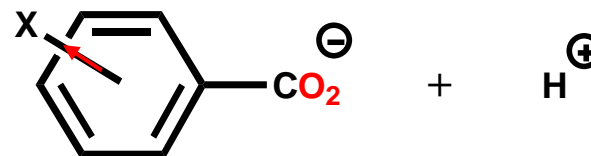
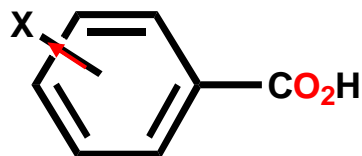


$$X=H \quad K_H = \text{Constante de dissociação} = \frac{[\text{PhCO}_2^-]}{[\text{PhCO}_2\text{H}]}$$

Constante de Hammett do substituinte (σ)

X = grupo elétron retirador (ex.: NO₂)

X = electron
withdrawing
group



Carga é estabilizada pelo X
Equilíbrio deslocado para direita
 $K_X > K_H$

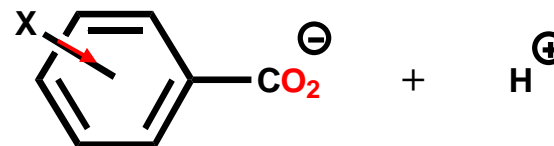
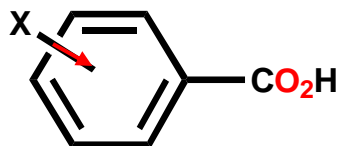
$$\sigma_x = \log \frac{K_X}{K_H} = \log K_X - \log K_H$$

Valor Positivo

Constante de Hammett do substituinte (σ)

X= grupo doador de elétrons (ex. CH₃)

X = electron
withdrawing
group



Carga desestabilizada
Equilíbrio deslocado para esquerda
 $K_X < K_H$

$$\sigma_x = \log \frac{K_X}{K_H} = \log K_X - \log K_H$$

Valor Negativo

Constante de Hammett do substituinte (σ)

Observações:

σ : valores são dependentes de efeitos indutivos e ressonância

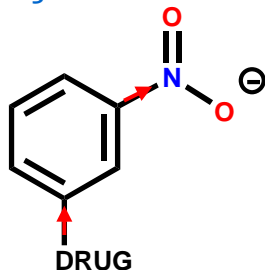
σ : valores são dependentes de se o substituinte está em *meta* ou *para*

Valores relativos a substituintes em *orto* são invalidados devido a fatores estéricos

Constante de Hammett do substituinte (σ)

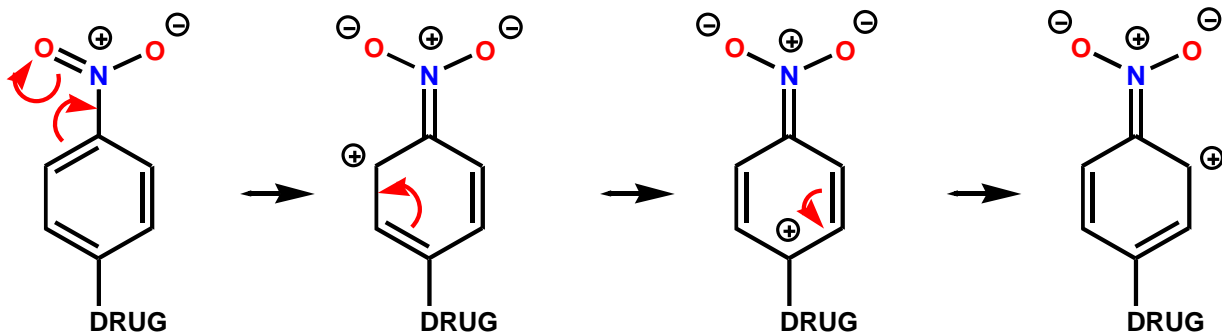
EXEMPLOS: $\sigma_p(\text{NO}_2) = 0.78$ $\sigma_m(\text{NO}_2) = 0.71$

meta-Substituição



e-retiradores (somente efeito indutivo)

para-Substituição

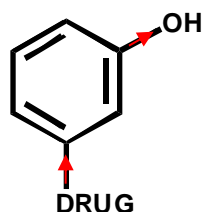


**e-retiradores
(indutivo +
efeitos de
ressonância)**

Constante de Hammett do substituinte (σ)

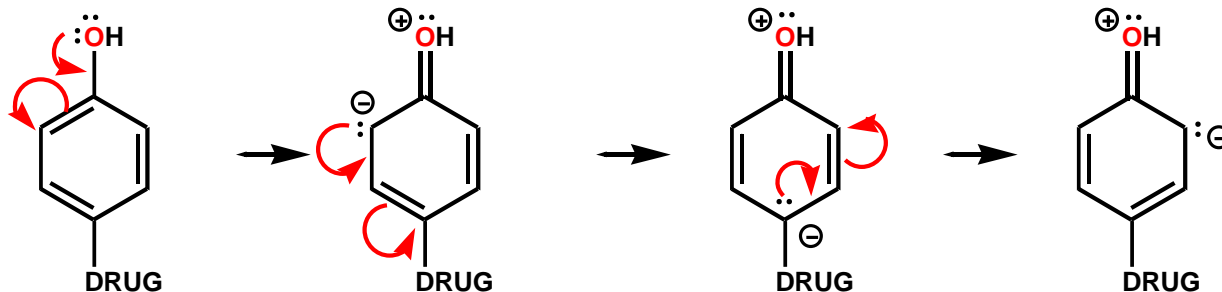
EXEMPLOS: σ_m (OH) = 0.12 σ_p (OH) = -0.37

meta-Substituição



e-retiradores (apenas efeito indutivo)

para-Substituição



e-doador por ressonância – mais importante que o efeito indutivo

Constante de Hammett do substituinte (σ)

Equação QSAR:



Dietilfenilfosfatos
(Inseticidas)

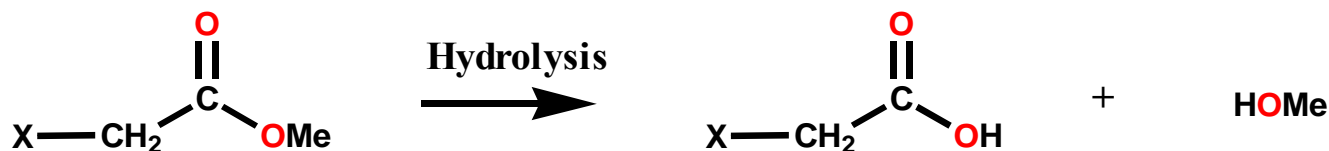
Conclusão: substituintes e-retiradores aumentam a atividade

Fatores eletrônicos *R* & *F*

- *R* - Quantifica o efeito de ressonância de um substituinte
- *F* - Quantifica o efeito indutivo de um substituinte

Efeitos eletrônicos de substituintes alifáticos

- Definidos por σ_1
- Efeitos puramente indutivos
- Obtidos experimentalmente pela medida das velocidades de hidrólise de ésteres alifáticos
- Velocidades de hidrólise medidas em condições ácidas e básicas



X = doador de elétrons

Vel. ↓

$\sigma_1 = -ve$

X = retirador de elétrons

Vel. ↑

$\sigma_1 = +ve$

Condições básicas:

Velocidade afetada por fatores estéricos + eletrônicos
Valores de σ_1 necessitam de correções considerando-se fatores estéricos

Condições ácidas:

Velocidade afetada apenas por fatores estéricos (ver E_s)

Fatores Estéricos

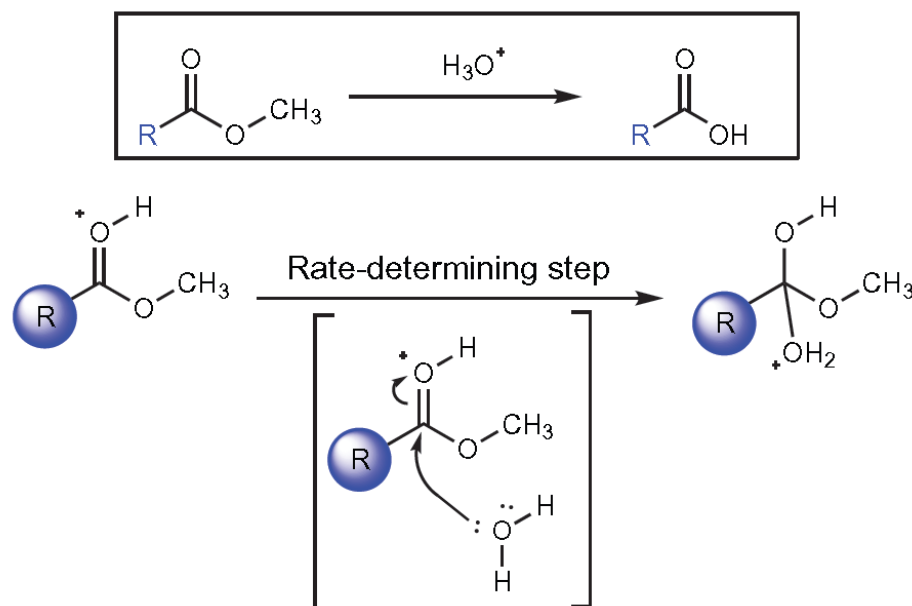
Fator estérico de Taft (E_s)

- Medido pela comparação entre as velocidades de hidrólises de ésteres alifáticos substituídos e o éster padrão em meio ácido

$$E_s = \log k_x - \log k_o$$

k_x : velocidade de hidrólise de ésteres substituídos

k_o : velocidade de hidrólise do éster parente



Desta forma, o efeito resultante da variação da velocidade de hidrólise para diferentes Rs seria dado exclusivamente pelo fator estérico.

Fatores Estéricos

Fator estérico de Taft (E_s)

Limitações:

- Limitado a substituintes que interagem estericamente com o estado de transição tetraédrico para reação
- Não pode ser utilizado por substituintes que interajam com o estado de transição por ressonância ou por ligação de hidrogênio
- Podem menosprezar efeitos estéricos de grupos que estejam desempenhando um processo intermolecular (ex.: um fármaco ligando-se a um receptor)

Refratividade Molar (*MR*) – uma medida do volume dos substituintes

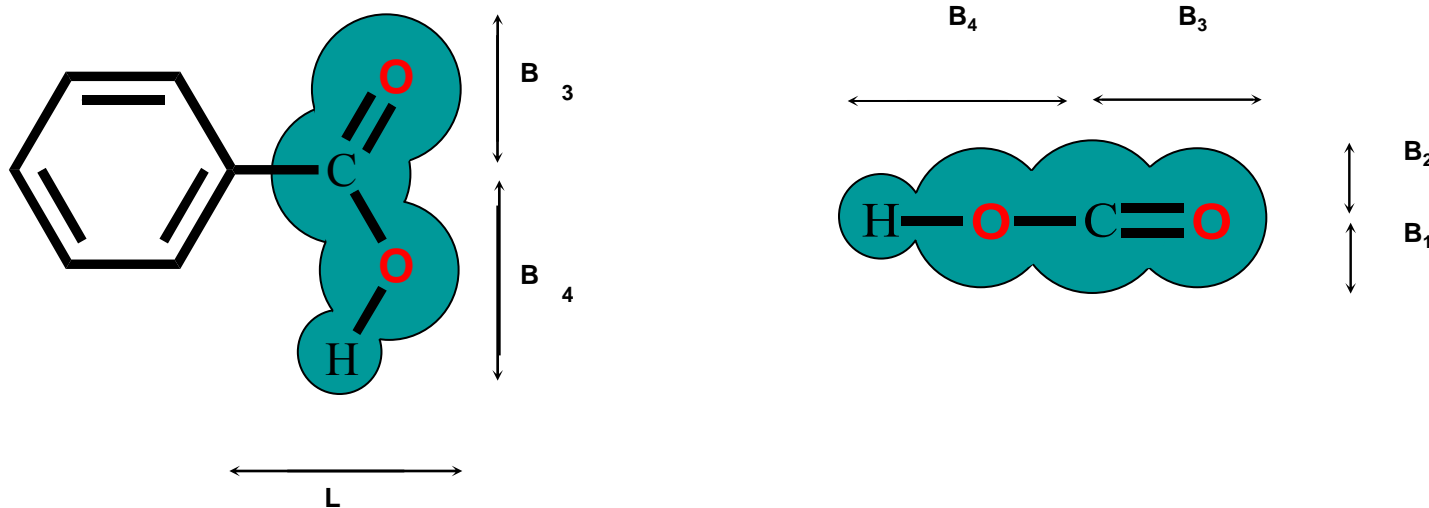
$$MR = \underbrace{\frac{(n^2 - 1)}{(n^2 - 2)}}_{\text{Fator de correção para polarização (n= índice de refração)}} \times \underbrace{\frac{\text{mol. wt.}}{\text{density}}}_{\text{Define volume}}$$

Fatores Estéricos

Parâmetro estérico de Verloop

- calculado pelo software (STERIMOL)
- da as dimensões dos substituintes
- pode ser usado para qualquer substituinte

Exemplo – Ácido carboxílico



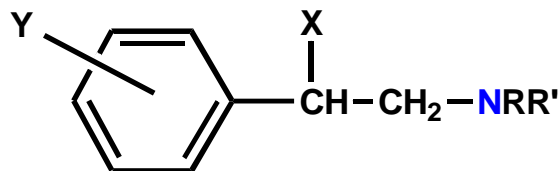
Equação de Hansch

- Uma equação de QSAR relaciona várias propriedades físico-químicas com a atividade biológica de uma série de compostos
- Geralmente inclui $\log P$, fatores eletrônicos e estéricos
- Inicia com uma equação que torna-se mais elaborada a medida que novas estruturas são sintetizadas
- Equação típica para um intervalo significativo de $\log P$ é parabólica

$$\text{Log} \left(\frac{1}{C} \right) = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5$$

Equação de Hansch

Exemplo: Atividade adrenérgica bloqueadora de β -halo- β -arilaminas



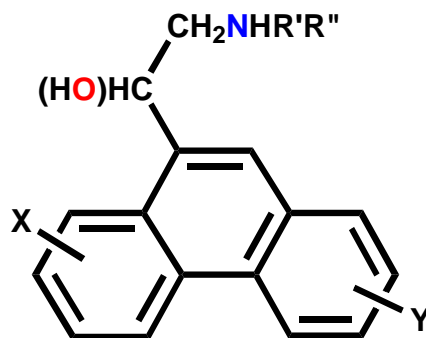
$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = 1.22 \pi - 1.59 \sigma + 7.89$$

Conclusões:

- Aumento da atividade se π for +ve (ou seja, substituintes hidrofóbicos)
- Aumento da atividade se σ for negativo (ou seja, substituintes e-doadores)

Equação de Hansch

Exemplo: Atividade antimalárica de fenantreno aminocarbinois



$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = -0.015 (\log P)^2 + 0.14 \log P + 0.27 \sum \pi_X + 0.40 \sum \pi_Y + 0.65 \sum \sigma_X + 0.88 \sum \sigma_Y + 2.34$$

Conclusões:

- Atividade aumenta lentamente a medida em que $\log P$ cresce (hidrofobicidade) (perceba que a constante é apenas 0.14).
- Equação parabólica corresponde à existência de um valor ótimo para $\log P^o$
- Atividade aumenta para substituintes hidrofóbicos (esp. anel Y)
- Atividade aumenta para substituintes retiradores de elétrons (esp. anel Y)

Equação de Hansch

Escolha dos substituintes adequados

Substituintes devem ser escolhidos de modo a satisfazer os seguintes critérios:

- Um intervalo significativo para cada propriedades físico-química a ser estudada
- Valores não devem estar correlacionados para cada propriedade diferente (Ou seja, eles precisam ser ortogonais em valor)
- São necessários pelo menos 5 estruturas para cada parâmetro estudado

Substituinte	H	Me	Et	n-Pr	n-Bu
π	0.00	0.56	1.02	1.50	2.13
MR	0.10	0.56	1.03	1.55	1.96



Valores correlacionados.
Existem quaisquer diferenças devido a π ou MR ?

Substituinte	H	Me	OMe	NHCONH ₂	I	CN
π	0.00	0.56	-0.02	-1.30	1.12	-0.57
MR	0.10	0.56	0.79	1.37	1.39	0.63

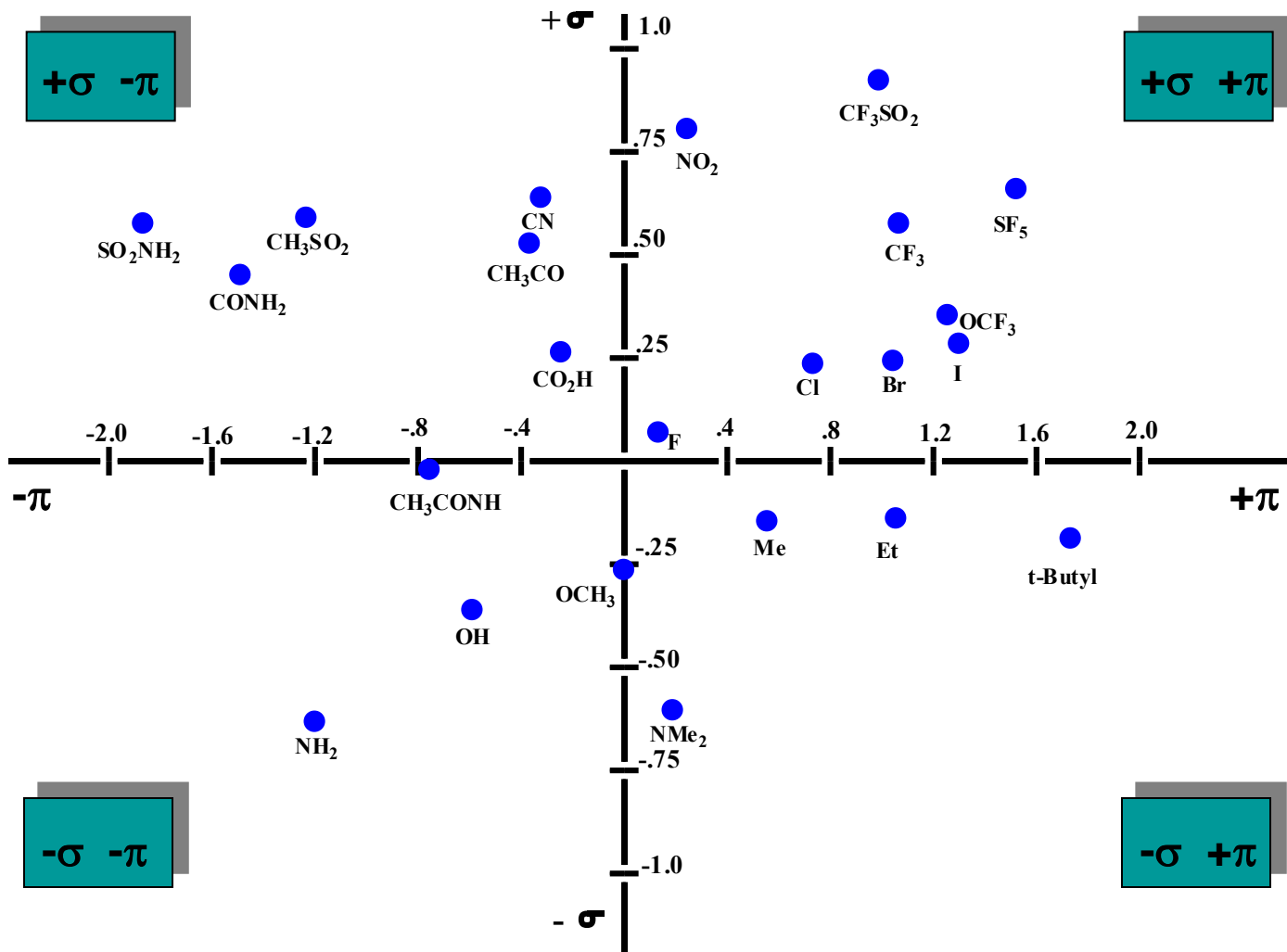


Sem correlação nos valores.
Valido para analisar diferentes efeitos de π e MR .

Plot de Craig

O plote de Craig apresenta valores de duas propriedades fisico-químicas diferentes para vários substituintes.

Exemplo:



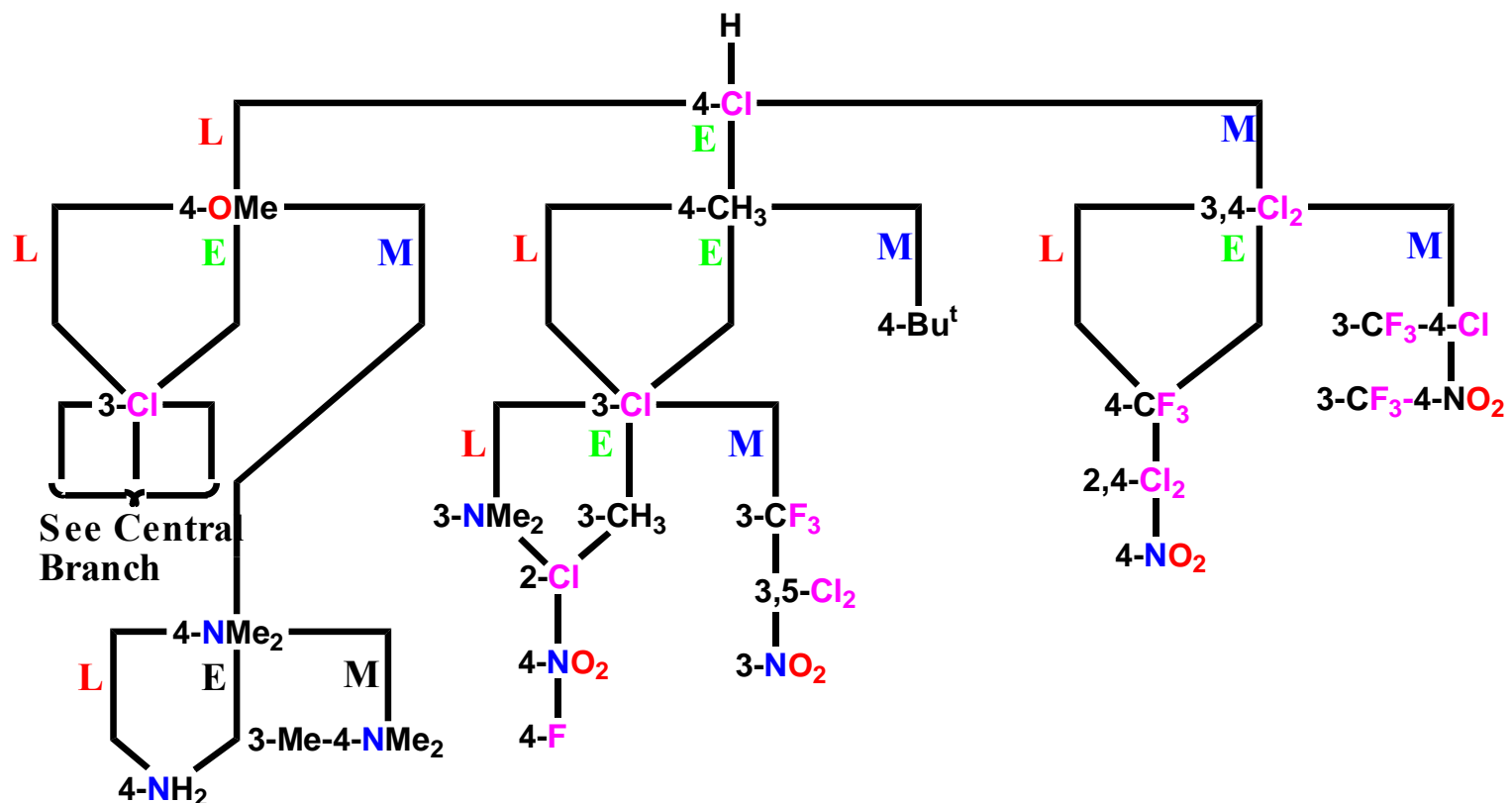
Plot de Craig

- Permite a identificação fácil de substituintes adequados para análise de QSAR levando em consideração propriedades relevantes
- Escolher um substituinte diferente de cada quadrante para assegurar ortogonalidade
- Escolher substituintes com bom intervalo de valores para cada propriedade

Esquema de Topliss

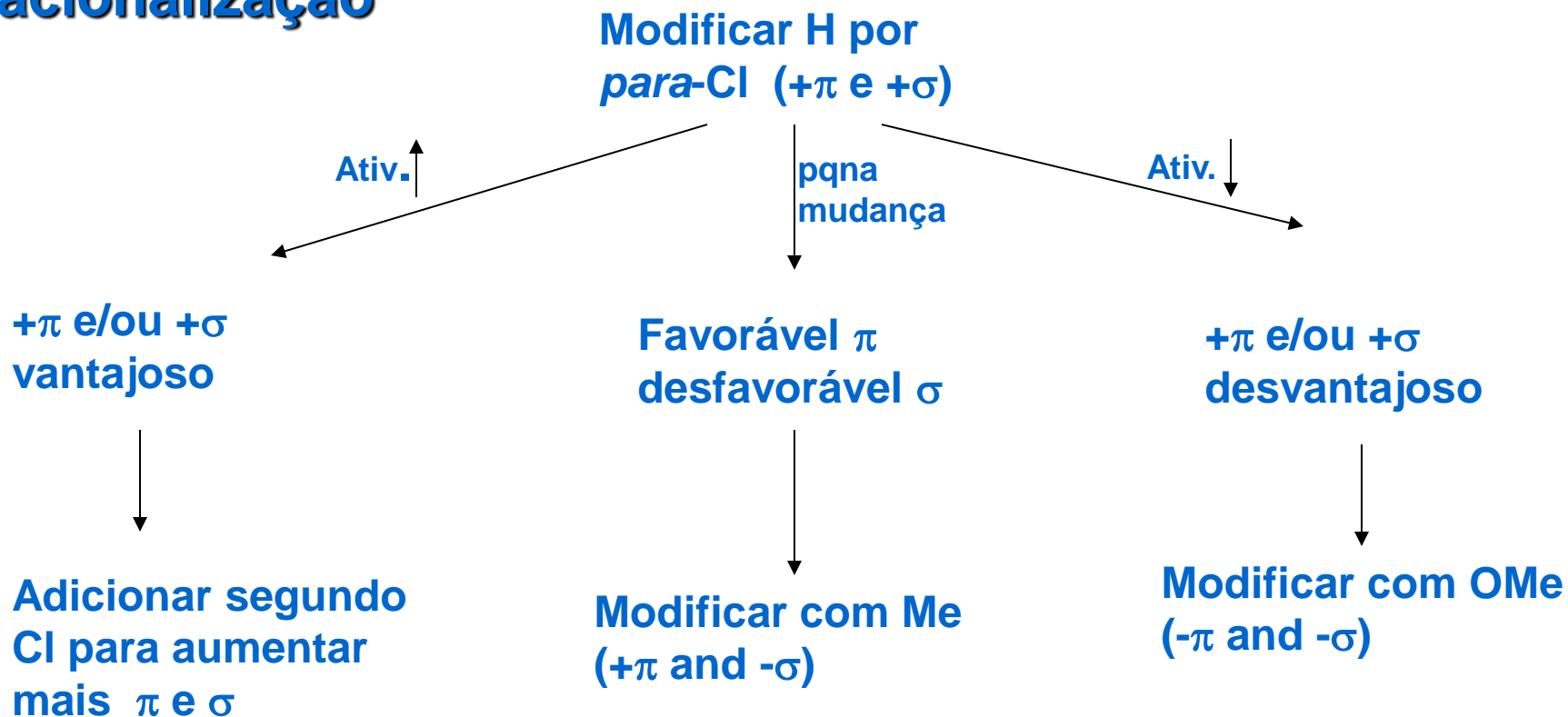
Utilizado para decidir quais substituintes (análogos) devem ser sintetizados na próxima etapa visando aumento de atividade (quando a síntese é complexa e lenta)

Exemplo: Substituintes aromáticos



Esquema de Topliss

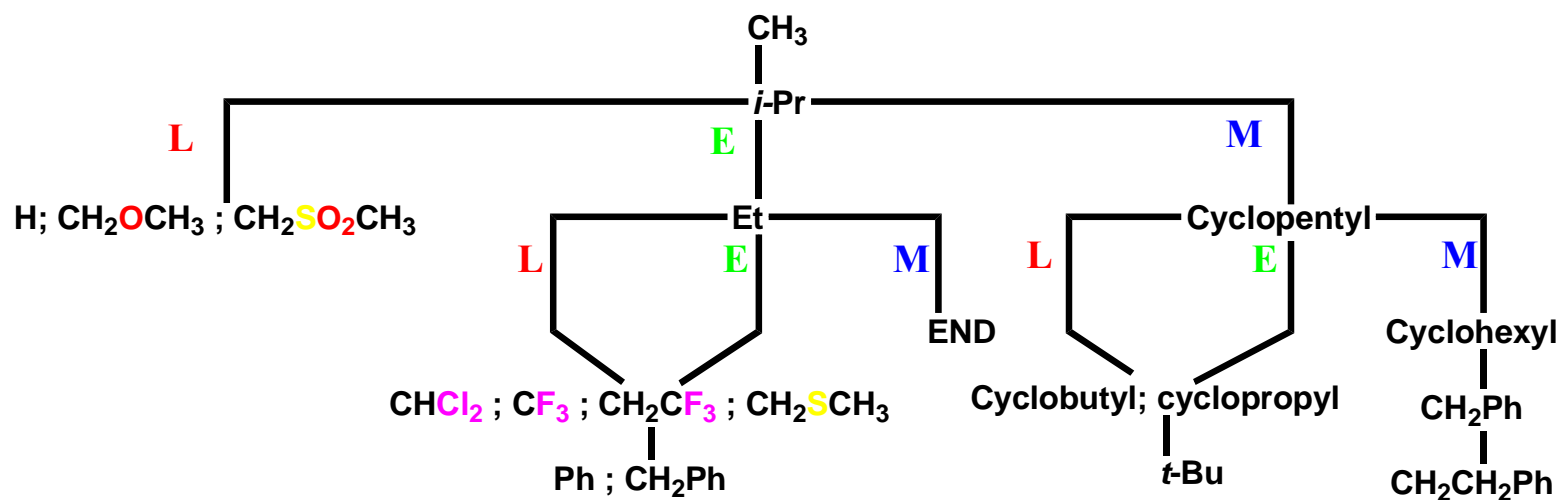
Racionalização



Próximas modificações sugeridas baseadas em π , σ e impedimento estérico

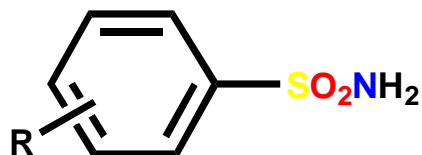
Esquema de Topliss

Substituintes alifáticos



Esquema de Topliss

Exemplo:



Order of Synthesis	R	Biological Activity	High Potency
1	H	-	
2	4-Cl	M	
3	3,4-Cl ₂	L	
4	4-Br	E	
5	4-NO ₂	M	*

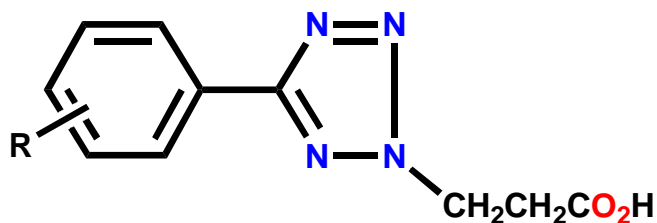
M= More Activity

L= Less Activity

E = Equal Activity

Esquema de Topliss

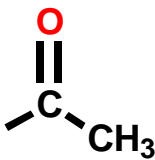
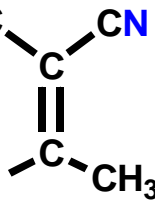
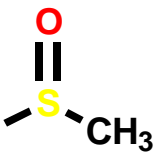
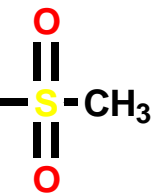
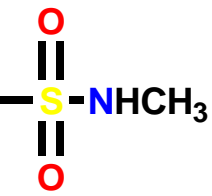
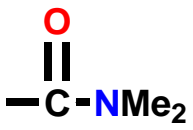
Exemplo:



Order of Synthesis	R	Biological Activity	High Potency
1	H	-	
2	4-Cl	L	
3	4-MeO	L	
4	3-Cl	M	*
5	3-CF ₃	L	
6	3-Br	M	*
7	3-I	L	
8	3,5-Cl ₂	M	*

M= More Activity
L= Less Activity
E= Equal Activity

Bio-isósteros

Substituent						
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
σ_m	0.38	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
<i>MR</i>	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

- Escolher substituintes com propriedades físico-químicas semelhantes (ex. CN, NO₂ e COMe poderiam ser bio-isosteres)
- Escolher bio-isósteros baseados na propriedade físico-química mais importante (ex. COMe e SOMe são similares em σ_p ; SOMe e SO₂Me são similares em π)

Aproximação de Free-Wilson

Metodologia

- A atividade biológica da estrutura pai é medida e comparada com a atividade dos análogos contendo seus diferentes substituintes
- Uma equação relacionando atividade biológica relativa a presença ou ausência de um determinado substituinte é derivada

$$\text{Atividade} = k_1X_1 + k_2X_2 + \dots + k_nX_n + Z$$

- X_n é uma variável indicadora que recebe um valor de 0 ou 1 dependendo se o substituinte (n) está ou não presente
- A contribuição de cada substituinte (n) para atividade é determinada pelo valor de k_n
- Z é uma constante que representa a atividade total das estruturas estudadas

Aproximação de Free-Wilson

Vantagens

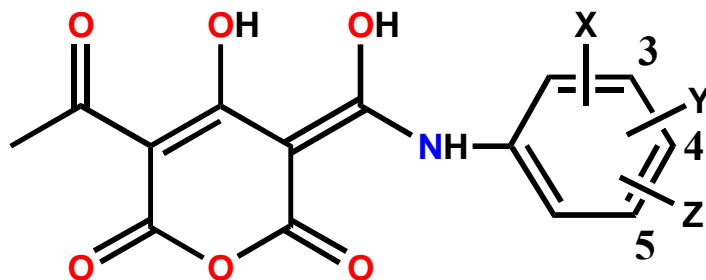
- Não utiliza constantes físico-químicas ou tabelas
- Especial para estruturas que apresente substituintes pouco comuns
- Especial para quantificar o efeito biológico de característcas moleculares que não podem ser quantificadas ou tabuladas pelo método de Hansch

Desvantagens

- Um grande número de análogos precisa ser sintetizado que represente cada substituinte diferente e cada posição diferente de um substituinte
- É difícil racionalizar o porquê de substituintes específicos são bons ou ruins para atividade
- O efeito de substituintes diferentes pode não ser aditivo (ex.: interações intramoleculares)

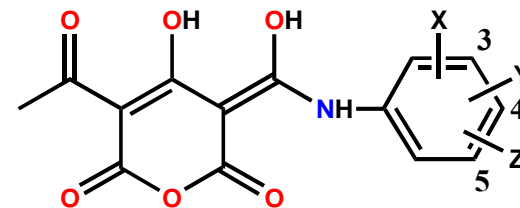
Estudo de caso

QSAR análise de pirano-enaminas (SK & F)
(Compostos anti-alérgicos)



É possível utilizar variáveis indicadoras como parte de uma equação de Hansch – veja o estudo de caso a seguir:

Estudo de caso



Estágio 1 19 estruturas foram sintetizadas para estudar π e σ

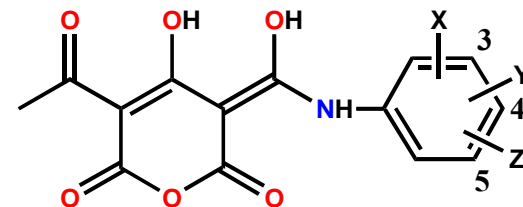
$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = -0.14 \Sigma \pi - 1.35(\Sigma \sigma)^2 - 0.72$$

$\Sigma\pi$ e $\Sigma\sigma$ = valores totais para π e σ para todos substituintes

Conclusões:

- Atividade cai quando π aumenta
- Substituintes hidrofóbicos são ruins para atividade – incomum
- Qualquer valor de σ resulta em diminuição de atividade
- Substituintes não deveriam ser doadores ou retirador de elétrons (atividade diminui se σ for +ve ou -ve)

Estudo de caso



Estágio 2 61 moléculas foram sintetizadas concentrando-se em substituintes hidrofílicos para testar a primeira equação

Anomalias

a) 3-NHCOMe, 3-NHCOEt, 3-NHCOPr.

Atividade deveria cair, pois grupos alquílicos tornam-se maiores e mais hidrofóbicos, porém a atividade foi similar para os três substituintes

b) OH, SH, NH₂ e NHCOR na posição 5: atividade é maior do que a esperada

c) NHSO₂R: atividade é pior do que a esperada

d) 3,5-(CF₃)₂ e 3,5(NHMe)₂: atividade é maior do que a esperada

e) 4-Aciloxi: atividade é 5 x maior do que a esperada

Estudo de caso

Teorias

a) 3-NHCOMe, 3-NHCOEt e 3-NHCOPr:

Possivelmente existem fatores estéricos envolvidos. Aumento do tamanho de R poderia ser bom para atividade equilibrando o efeito negativo do aumento da hidrofobicidade

b) OH, SH, NH₂, e NHCOR na posição 5:

Possibilidade de ligações de hidrogênio estarem envolvidas

c) NHSO₂R:

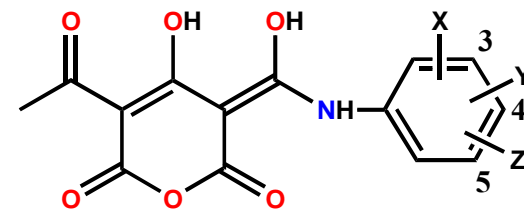
Excessão da teoria de ligação H – talvez ruim devido a fatores estéricos ou eletrônicos

d) 3,5-(CF₃)₂ e 3,5-(NHMe)₂:

As únicas estruturas di-substituídas onde substituintes na posição 5 é retirador de elétrons

e) 4-Aciloxi:

Provavelmente age como pró-fármaco permitindo uma passagem facilitada pelas membranas celulares. O grupo é hidrolisado após atravessar a membrana

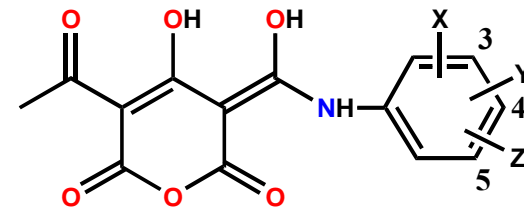


Estudo de caso

Estágio 3

Modificar a equação QSAR para adaptar-se aos novos resultados:

$$\text{Log} \left(\frac{1}{C} \right) = -0.30 \sum \pi - 1.35 (\sum \sigma)^2 + 2.0(F - 5) + 0.39(345 - \text{HBD}) - 0.63(\text{NHSO}_2) + 0.78(M - V) + 0.72(4 - \text{OCO}) - 0.75$$

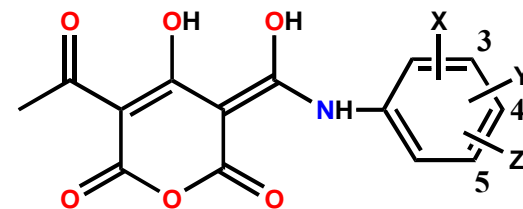


Conclusões

- (F-5) Grupos retiradores de elétrons na posição 5 aumentam a atividade (embora baseado em apenas 2 compostos)
- (3,4,5-HBD) HBD nas posições 3, 4, ou 5 são bons para atividade
 Termo = 1 se um grupo HBD em qualquer uma dessas posições
 Termo = 2 se grupos HBD estão em duas dessas posições
 Termo = 0 se nenhum grupo HBD está presente nestas posições
 Cada grupo HBD aumenta a atividade por 0.39
- (NHSO₂) igual 1 se NHSO₂ está presente (ruim para atividade por -0.63)
 igual 0 se grupo está ausente
- (M-V) Volume de qualquer substituinte *meta*. Substituintes grandes em posição *meta* aumentam a atividade
- 4-O-CO Igual 1 se grupo aciloxi está presente (aumenta a atividade por 0.72)
 Igual 0 se grupo está ausente

Estudo de caso

Estágio 3

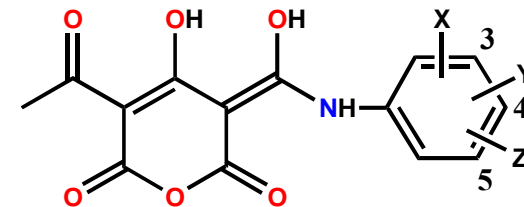


Modificar a equação QSAR para adaptar-se aos novos resultados:

$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = -0.30\sum\pi - 1.35(\sum\sigma)^2 + 2.0(F-5) + 0.39(345 - \text{HBD}) - 0.63(\text{NH}\text{SO}_2) \\ + 0.78(M - V) + 0.72(4 - \text{OCO}) - 0.75$$

Os termos (3,4,5-HBD), (NH₂SO₂), e 4-O-CO são exemplos de variáveis indicadoras utilizadas na aproximação de free-Wilson e incluídas na equação de Hansch

Estudo de caso



Estágio 4

37 estruturas foram sintetizadas para testar fatores estéricos e parâmetro $F-5$, bem como efeitos de hidrofobicidade e grupos capazes de promover formação de ligação de hidrogênio

Anomalias

Dois grupos capazes de promover ligação de hidrogênio são deletérios caso estejam em relação *orto* entre si

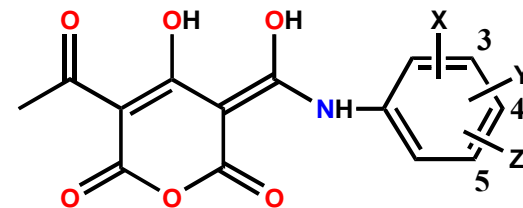
Explicação

Possivelmente os grupos que estão em relação *orto* liguem-se entre si ao invés de ligarem-se com o receptor. Ou seja, promovem uma ligação intramolecular.

Estudo de caso

Estágio 5

Equação Revisada

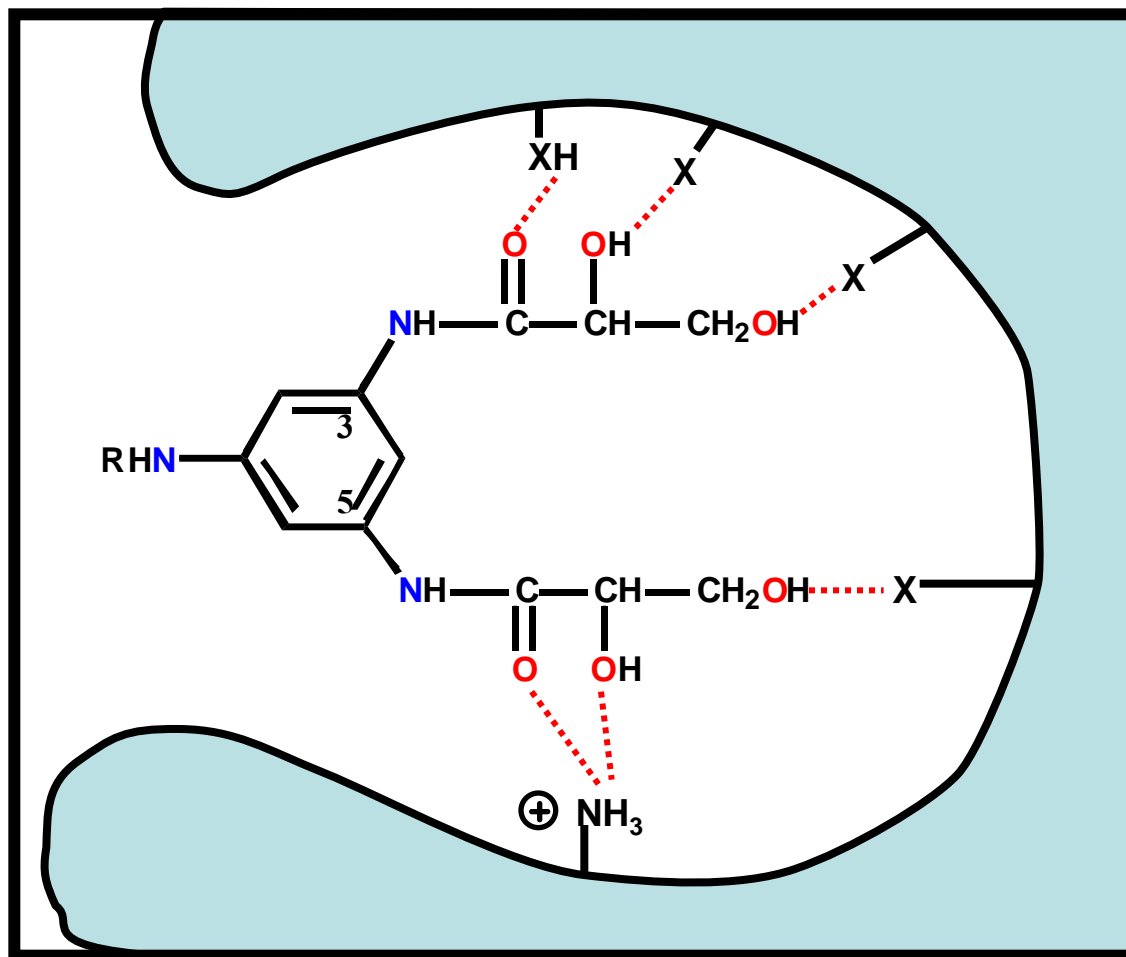


$$\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = -0.034(\Sigma\pi)^2 - 0.33\Sigma\pi + 4.3(F - 5) + 1.3(R - 5) - 1.7(\Sigma\sigma)^2 + 0.73(345 - \text{HBD}) \\ - 0.86(\text{HB- INTRA}) - 0.69(\text{NHSO})_2 + 0.72(4 - \text{OCO}) - 0.59$$

- Aumento da hidrofobicidade dos substituintes permite a identificação de um valor ótimo para π ($\Sigma\pi = -5$). A equação torna-se parabólica ($-0.034(\Sigma\pi)^2$)
- O valor ótimo de $\Sigma\pi$ é muito baixo e implica em um sítio ligante hidrofóbico
- $R-5$ demonstra que efeitos de ressonância sem importantes na posição 5
- HB-INTRA igual 1 para grupos capazes de promover lig. H e *orto* entre si (ativ. cai - 086)
igual 0 se grupo capazes de promover lig. H não estejam *orto* entre si
- O parâmetro estérico deixou de ser significativo é assim foi removido da equação

Estudo de caso

Estágio 6 Estrutura otimizada e teoria de ligação



Estudo de caso

Observações sobre a otimização estrutural

- A estrutura obtida possui um grupamento não comum $\text{NHCOCH(OH)CH}_2\text{OH}$ nas posições 3 e 5
- A estrutura obtida é 1000 vezes mais ativa que o composto líder
- Os substituintes nas posições 3 e 5:
 - são altamente polares;
 - são capazes de promover ligação de hidrogênio;
 - estão em posição *meta* e não estão *orto* entre si
 - permite um parâmetro $F-5$ favorável para o substituinte na posição 5
- A estrutura possui um valor negligenciável $(\Sigma\sigma)^2$

3D-QSAR

Observações

- Propriedades físicas são medidas para a molécula como um todo
- Propriedades são calculadas por meio de software computacional
- Constantes ou medidas experimentais não estão envolvidas
- Propriedades são conhecidas como 'Campos'
- Campo estérico - define o tamanho e forma da molécula
- Campo eletrostático – define regiões elétricas ricas e pobres da molécula
- Propriedades hidrofóbias são relativamente de baixa importância

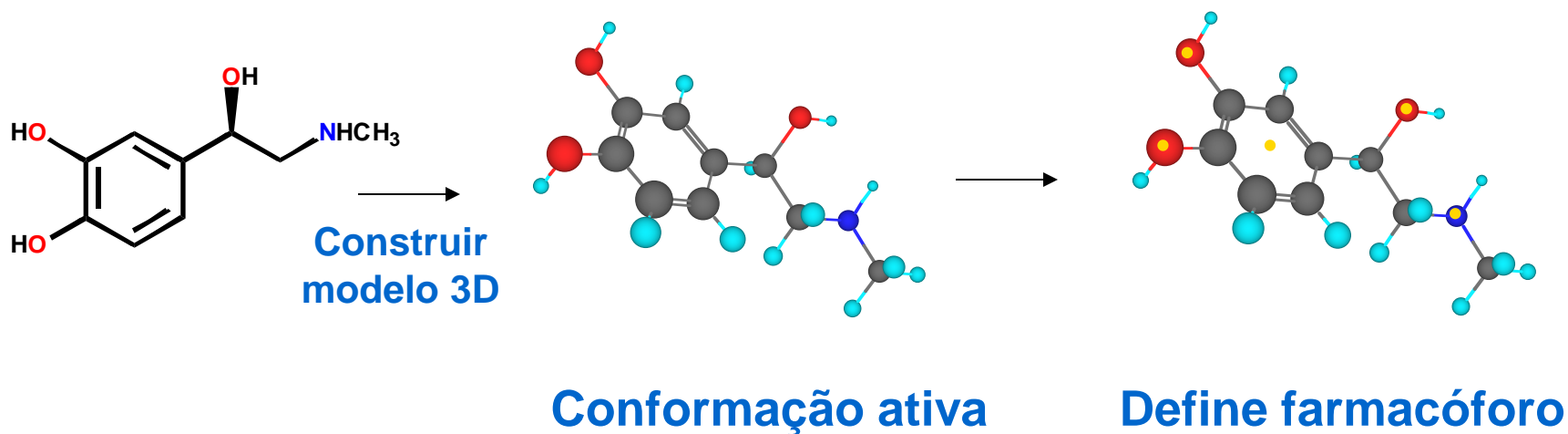
Vantagens sobre QSAR

- Não necessita de valores experimentais
- Pode ser aplicado a moléculas contendo substituintes incomuns
- Não é restrito a moléculas pertencentes a mesma classe estrutural
- Capacidade de previsão

3D-QSAR

Método

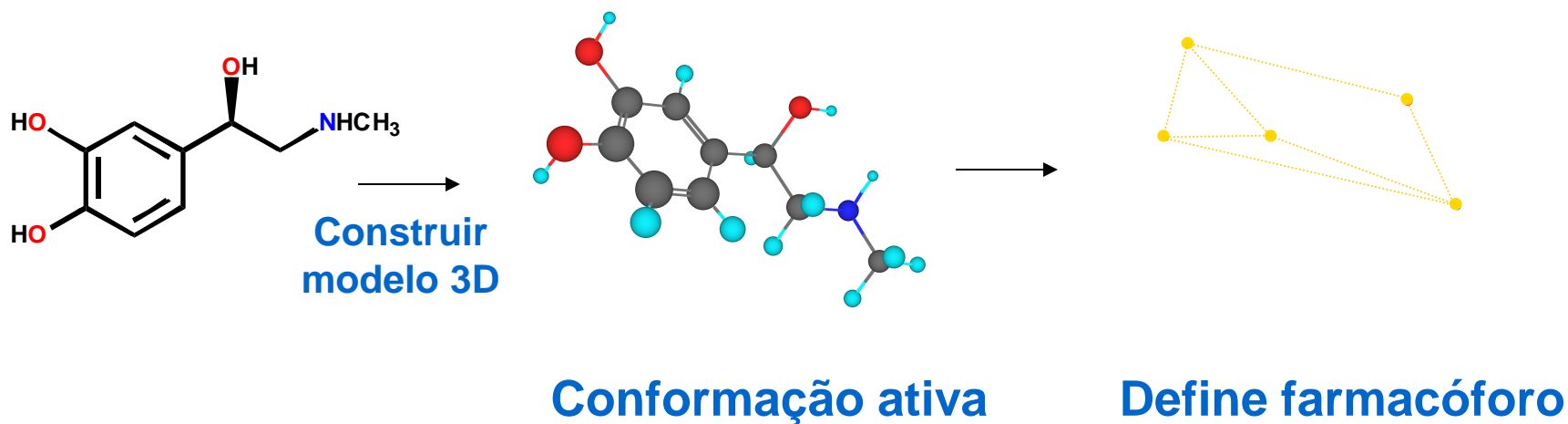
- Comparative molecular field analysis (CoMFA) - Tripos
- Construir cada molécula utilizando software de modelagem
- Identificar a conformação ativa pra cada molécula
- Identificar o farmacóforo



3D-QSAR

Método

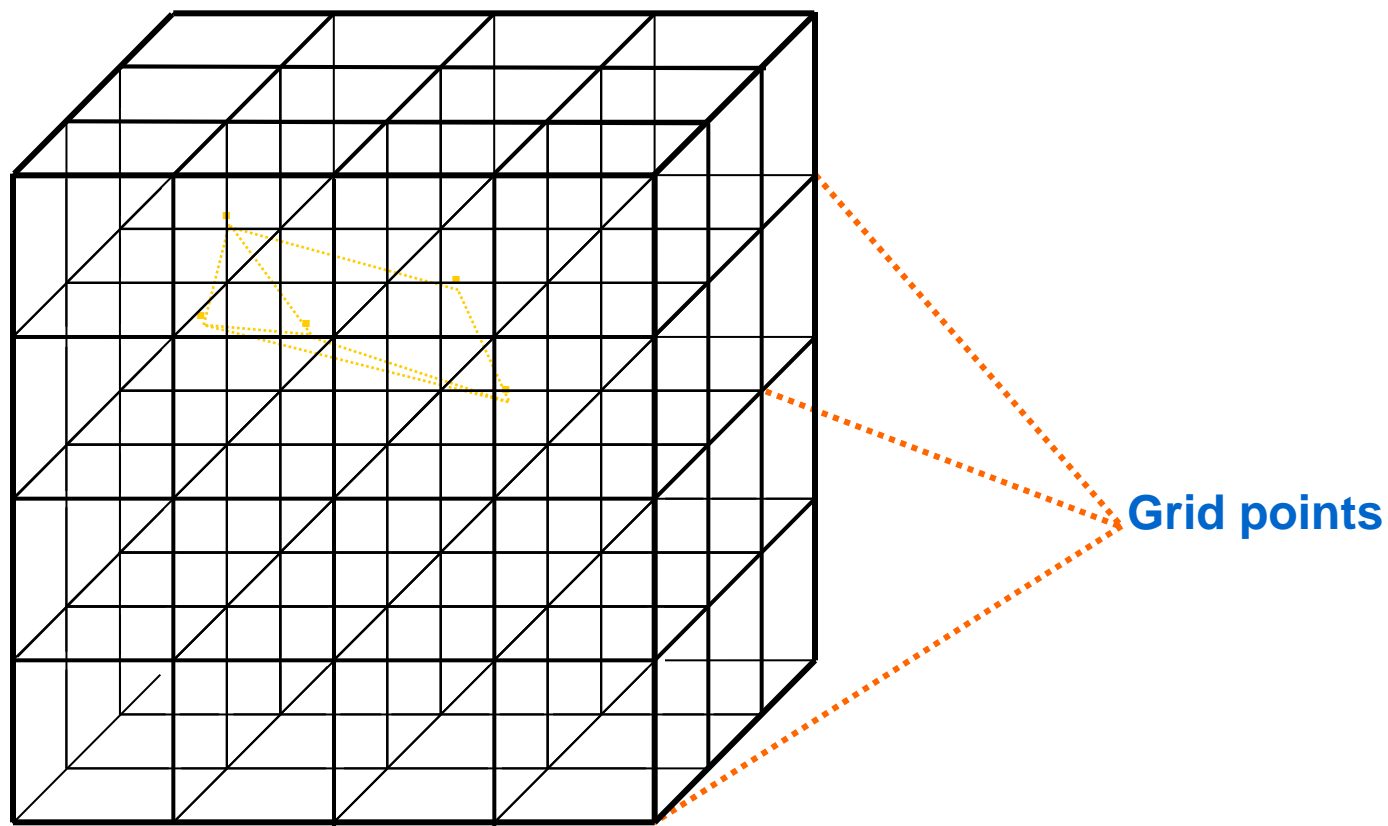
- Comparative molecular field analysis (CoMFA) - Tripos
- Construir cada molécula utilizando software de modelagem
- Identificar a conformação ativa pra cada molécula
- Identificar o farmacóforo



3D-QSAR

Método

- Colocar o farmacóforo na estrutura de pontos de grid

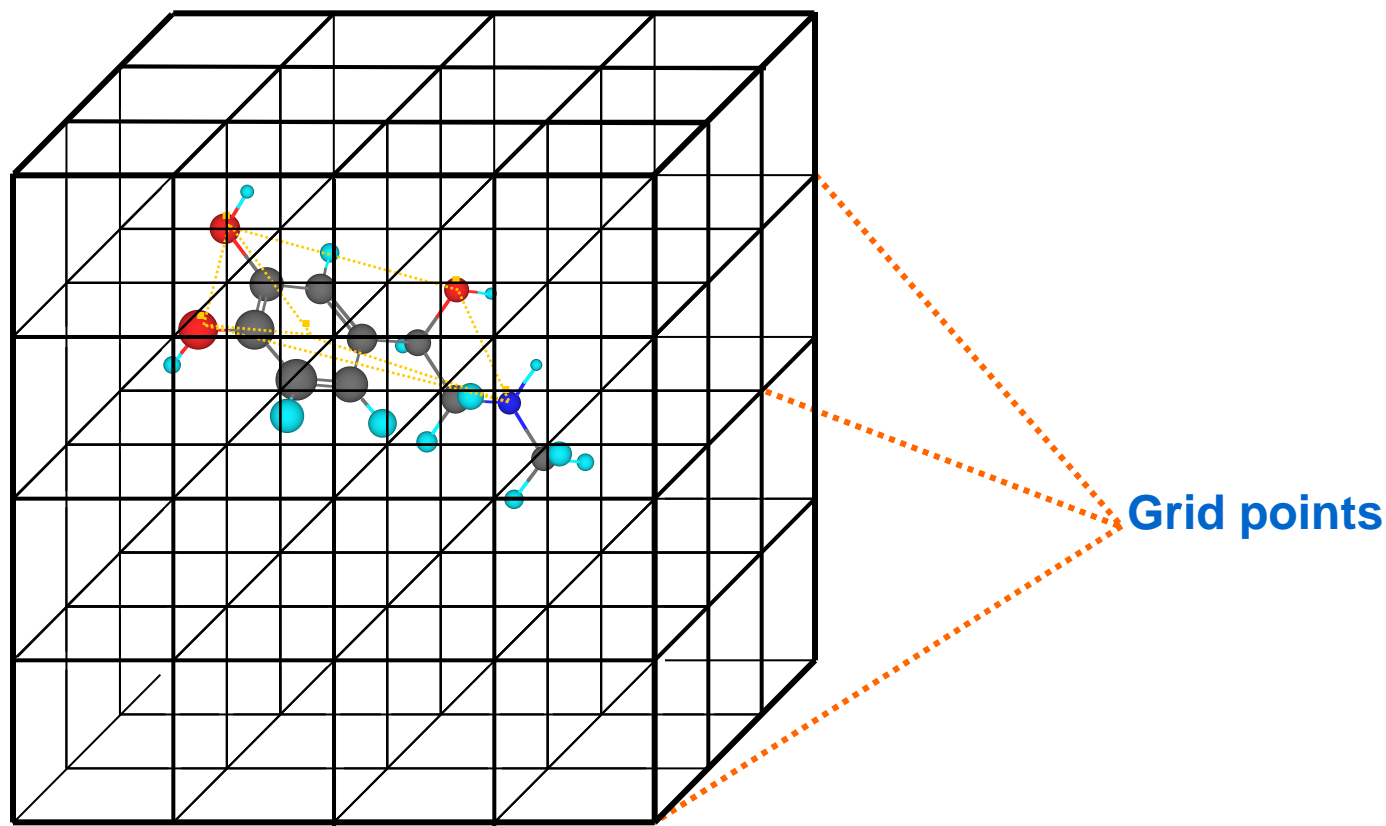


- Cada ponto de gride define um ponto no espaço

3D-QSAR

Método

- Posicionar a molécula até encaixar no farmacóforo

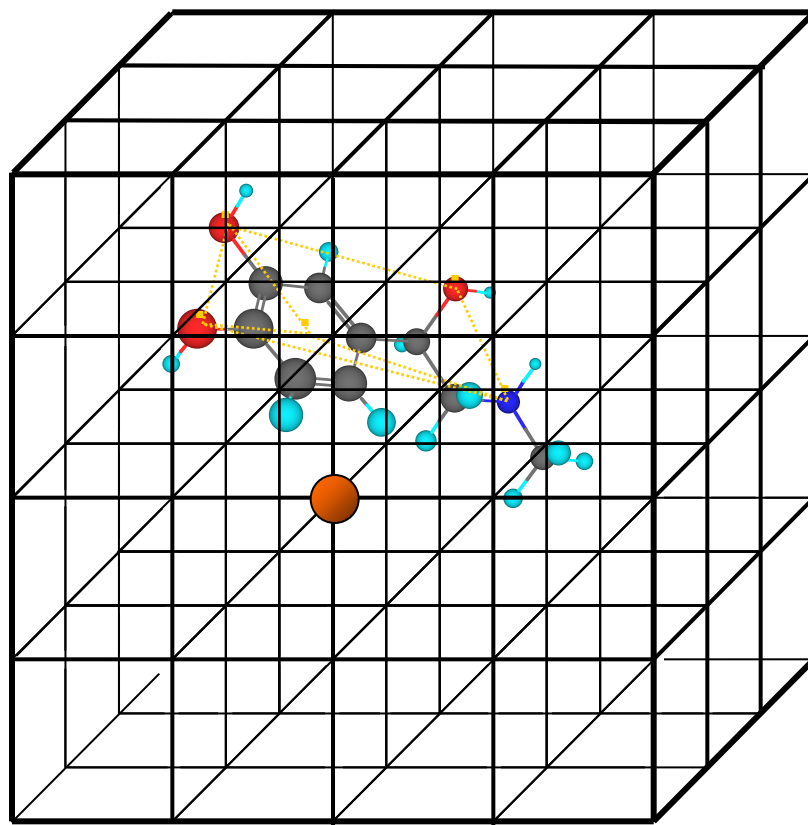


- Cada ponto de gride define um ponto no espaço

3D-QSAR

Método

- Um átomo base é colocado em cada ponto de grid



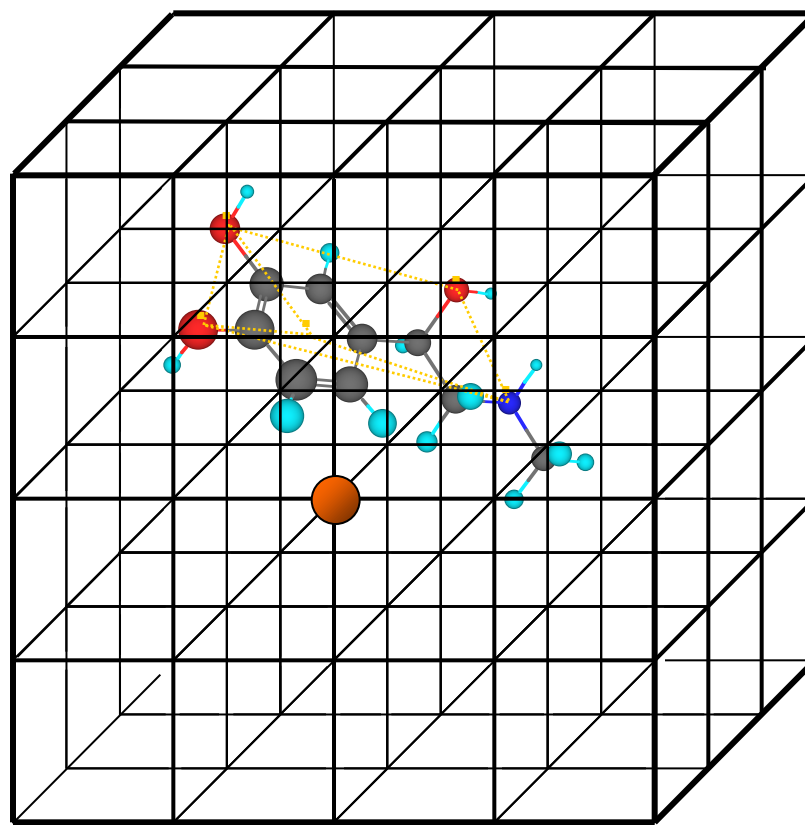
● **Átomo Probe**

- Átomo probe = um próton ou carbocátion

3D-QSAR

Método

- Um átomo probe é colocado em cada ponto de grid



● Probe atom

- Medida a interação estérica ou eletrostática do átomo probe com respeito a molécula em cada ponto de gride

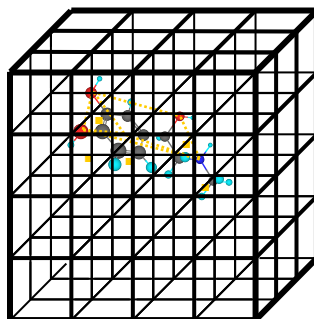
3D-QSAR

Método

- Quanto mais próximo estiver o átomo base da molécula, maior será a energia estérica
- Define a forma da molécula identificando os pontos de mesma energia estérica (linhas de contorno)
- Interações eletrostáticas favorecidas: quando o átomo probe estiver carregado positivamente. Consequente indicação das regiões moleculares que estão negativas
- Interações eletrostáticas desfavorecidas: quando o átomo probe estiver carregado positivamente. Consequente indicação das regiões moleculares que estão positivas
- Campos eletrostáticos definidos pela identificação de pontos de grid que apresentam igual energia (linhas de contorno)
- Repetir o procedimento para cada molécula
- Comparar os campos para cada molécula com suas atividades biológicas
- Identificar campos estéricos e eletrostáticos que são favoráveis e desfavoráveis para atividade

3D-QSAR

Método



↓ Tabular campos para cada composto em cada ponto de gride

Comp	Atividade Biológica	Campos Estéricos (S) nos pontos de grid (001-998)					Campos eletrostáticos (E) nos pontos de grid (001-098)				
		S001	S002	S003	S004	S005 etc	E001	E002	E003	E004	E005 etc
1	5.1										
2	6.8										
3	5.3										
4	6.4										
5	6.1										

↓ Partial least squares analysis (PLS)

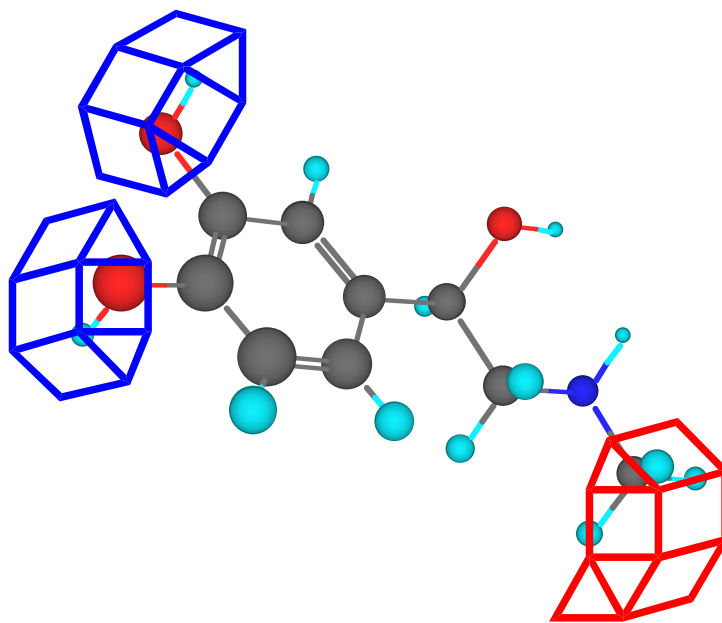
Equação QSAR

$$\text{Activity} = aS001 + bS002 + \dots + mS998 + nE001 + \dots + yE998 + z$$

3D-QSAR

Método

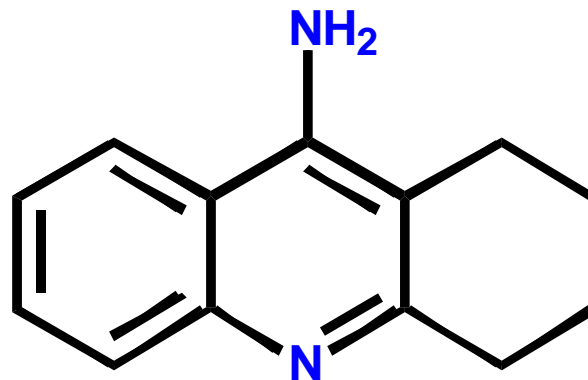
- Define campos utilizando mapas de contorno em volta de uma molécula representativa



3D-QSAR – Estudo de caso

Tacrina

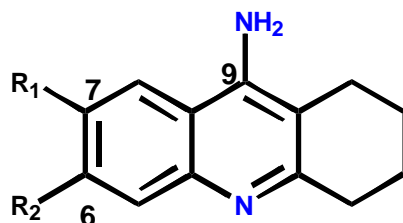
Anticolinesterase utilizada no tratamento de doença de Alzheimer



3D-QSAR – Estudo de caso

Estudo QSAR convencional

12 análogos foram sintetizados e suas atividades relacionadas com hidrofobicidade, propriedades estéricas e eletrônicas de cada substituinte nas posições 6 e 7



Substituintes: CH₃, Cl, NO₂, OCH₃, NH₂, F
(Valores sem correlação)

$$\text{Log} \left(\frac{1}{C} \right) = \text{pIC}_{50} = -3.09 \text{MR}(R^1) + 1.43F(R^1, R^2) + 7.00$$

Conclusões

Grupos grandes na posição 7 são prejudiciais

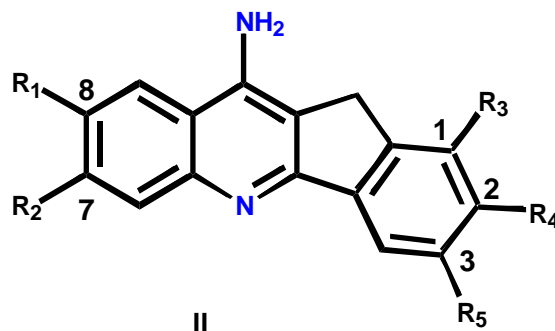
Grupos nas posições 6 e 7 deveriam ser elétron retiradores

Sem efeito hidrofóbico

3D-QSAR – Estudo de caso

Estudo CoMFA

Análise inclui inibidores de anticolinesterase (II) tetracíclicos

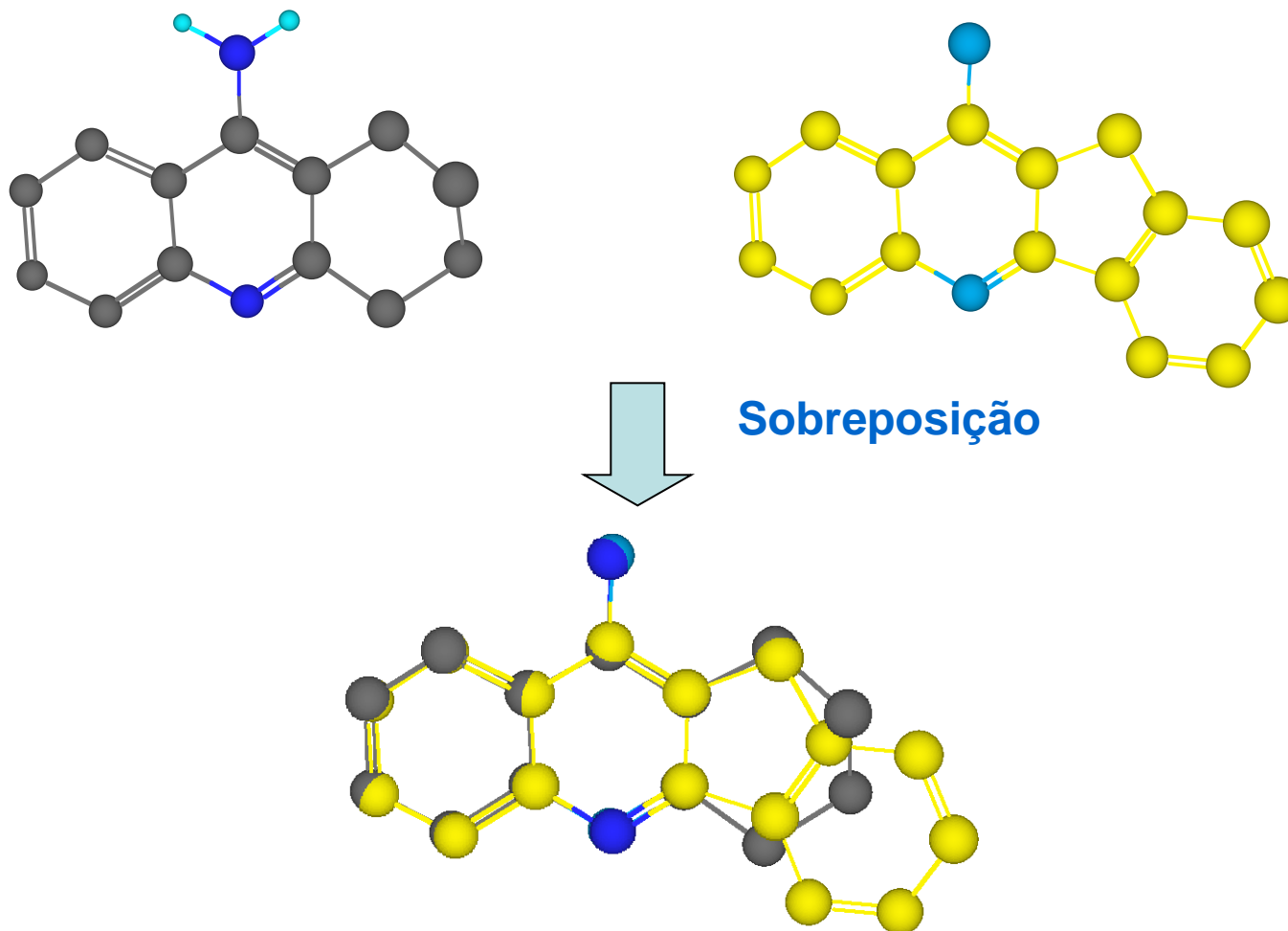


- Não é possível incluir a estrutura acima em uma análise de QSAR convencional, pois esta é uma classe estrutural diferente
- Moléculas pertencentes a classes estruturais diferentes devem ser alinhadas de acordo com o farmacóforo que está sendo compartilhado

3D-QSAR – Estudo de caso

Possibilidade de alinhamento

Boa sobreposição, mas assume modos de ligação similares



3D-QSAR – Estudo de caso

Crystallografia de raios-X

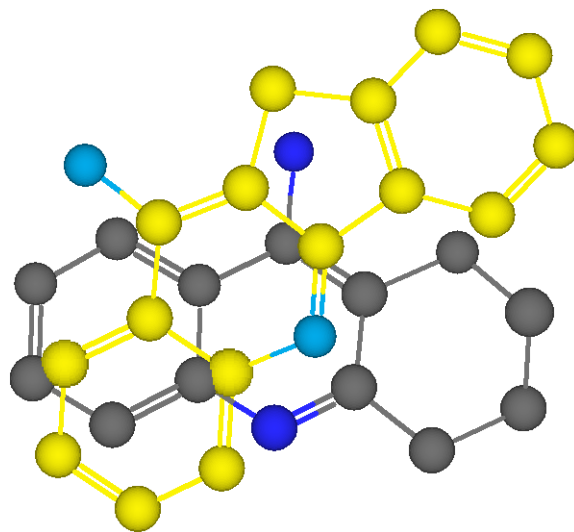
Um complexo formado pela tacrina e enzima foi cristalizado e analisado

Resultados revelaram o modo de ligação para tacrina

Modelagem molecular foi utilizada para modificar a tacrina para a estrutura II enquanto permanecia ligada ao sítio ligante (*in silico*)

O complexo foi minimizado para achar o modo de ligação mais estável para estrutura II

O modo de ligação para estrutura (II) mostrou ser diferente do que da tacrina

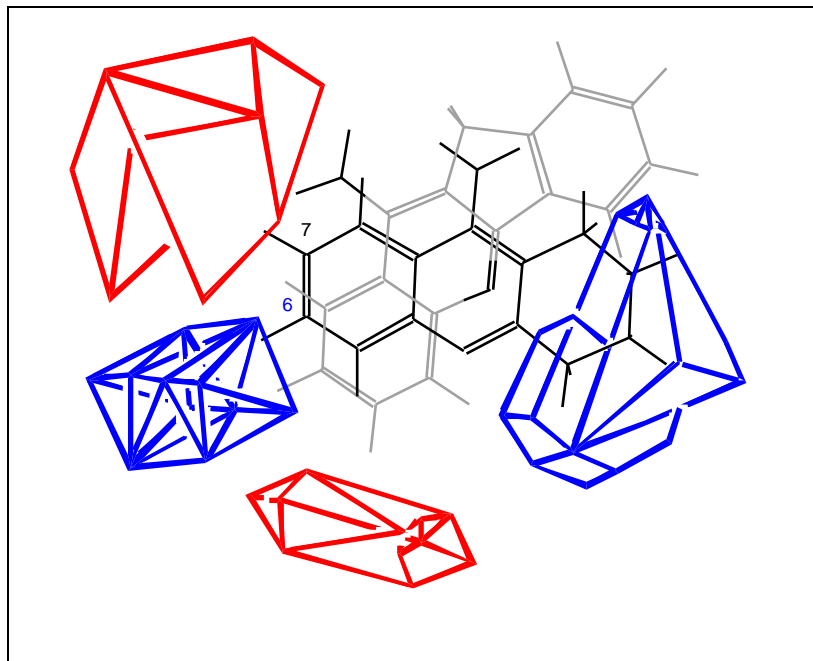


3D-QSAR – Estudo de caso

Alinhamento

Análogos para cada tipo de estrutura foram alinhados de acordo com a estrutura “modelo” (aula experimental – diclofecano)

Análise mostra que fator estérico é único responsável pela atividade



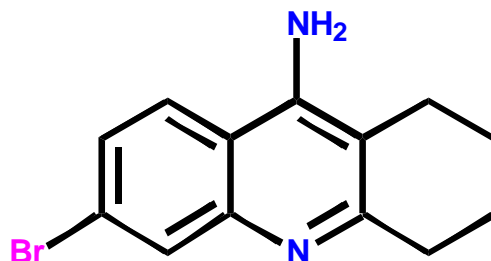
Áreas azuis – adição de grupos volumosos aumenta atividade

Áreas vermelhas - adição de grupos volumosos diminui atividade

3D-QSAR – Estudo de caso

Previsão

O 6-Bromo análogo da tacrina obteve como atividade prevista ($pIC_{50} = 7.40$), sendo a medida $pIC_{50} = 7.18$



QSAR e suas dimensões

Classification of QSAR approaches based on their dimensionality

Dimension	Method	Protein
1D-QSAR	Affinity is correlated with global molecular properties of ligands, that is one value per property and ligand (pK_a , $\log P$, etc.)	No
2D-QSAR	Affinity is correlated with structural patterns (connectivity, 2D pharmacophore, etc.) without consideration of an explicit 3D representation of these properties	No
3D-QSAR	Affinity is correlated with the three-dimensional structure of the ligands	Possible
4D-QSAR	Ligands are represented as an ensemble of configurations	Possible
5D-QSAR	As 4D-QSAR + explicit representation of different induced-fit models	Yes
6D-QSAR	As 5D-QSAR + representation of different solvation scenarios	Yes

Drug Discovery Today • Volume 12, Numbers 23/24 • December 2007

The Trouble with QSAR (or How I Learned To Stop Worrying and Embrace Fallacy)

Stephen R. Johnson*

Bristol-Myers Squibb, Co., Princeton, New Jersey 08543

QSAR has devolved into a perfectly practiced art of logical fallacy. *Cum hoc ergo propter hoc* (with this, therefore because of this) is the logical fallacy in which we assign causality to correlated variables. To be sure, such correlations should serve as a starting point for a hypothesis regarding activity modulation.

In short, QSAR disappoints because we have largely exchanged the tools of the scientific method in favor of a statistical sledgehammer. Statistical methodologies should be a tool of QSAR but instead have often replaced the craftsman tools of our trades rational thought, controlled experiments, and personal observation.

Statistics must serve science as a tool; statistics cannot replace scientific rationality, experimental design, and personal observation.

J. Chem. Inf. Model. **2008**, 48, 25–26