

The USP logo is rendered in a bold, black, stylized font. The letters are interconnected, with the 'U' and 'S' sharing a vertical stroke, and the 'P' having a distinctive shape. The background of the slide features a molecular structure with yellow and blue hexagons, a hand holding a green leaf, and a blue circular pattern.The logo of the Faculdade de Ciências Farmacêuticas is a red shield-shaped emblem. It features a central figure of a snake coiled around a staff with a bowl of Hygieia. The text 'FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS' is written in a semi-circle above the shield, and '1911' and '1920' are written on a banner below it. The background of the slide features a molecular structure with yellow and blue hexagons, a hand holding a green leaf, and a blue circular pattern.

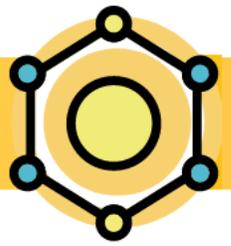
FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

QSAR - QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

2024

**Faculdade de Ciências
Farmacêuticas
Universidade de São Paulo**



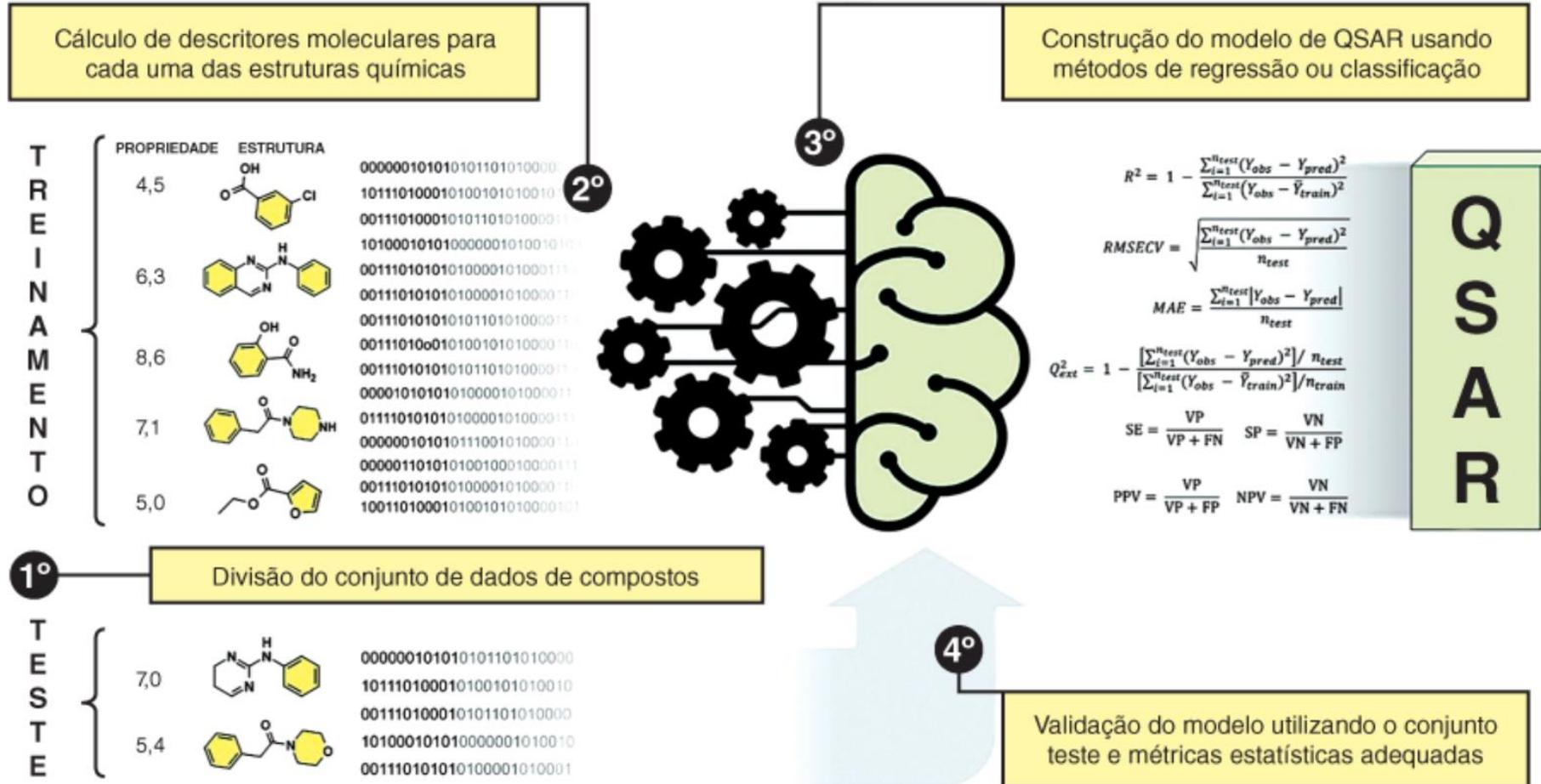
QSAR

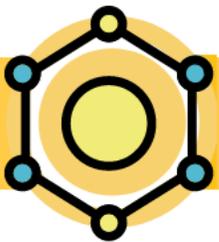
Relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) são **relações matemáticas** que ligam a estrutura química e a atividade farmacológica de forma **quantitativa** para uma série de compostos. Os métodos que podem ser usados no QSAR incluem várias técnicas de **regressão** e **reconhecimento de padrões**.

O QSAR é frequentemente considerado equivalente à quimiometria ou **análise estatística multivariada** de dados. Às vezes é usado em um sentido mais limitado como equivalente à análise de Hansch.

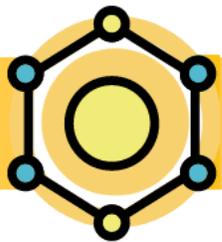
IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.

QSAR





DESCRITORES FÍSICO- QUÍMICOS



DESCRITORES

ELETRÔNICOS

LIPOFÍLICOS

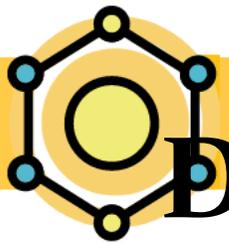
ESTÉRICOS

**PARÂMETROS
FÍSICO-QUÍMICOS**

POLARIZABILIDADE

VARIÁVEIS INDICADORAS

OUTROS PARÂMETROS



DESCRITORES

PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

LIPOFÍLICOS

Log P

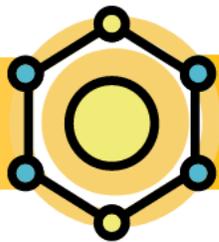
Π

f

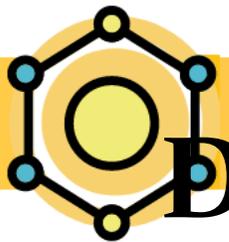
Clog P

Rm, k'

PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	Π	MR	σ_m	σ_p	L	B1	B2	B3	B4		
H	0,00					1,00	1,00	1,00	1,00		
Br	0,86					1,95	1,95	1,95	1,95		
										f revisado	grupo
										0,724	CH ₃
Cl	0,71					1,80	1,80	1,80	1,80		
										0,519	CH ₂
										0,315	CH
F	0,14					1,35	1,35	1,35	1,35		
										0,110	C
										-0,821	OCH ₃ _{alif}
I	1,12					2,15	2,15	2,15	2,15		
										0,274	OCH ₃ _{arom}
										1,902	C ₆ H ₅
NO ₂	-0,28					1,70	1,70	2,44	2,44		
										-1,340	NH ₂ _{alif}
										-0,902	NH ₂ _{arom}
NH ₂	-1,23					1,50	1,50	1,84	1,84		
										-1,448	OH _{al}
										-0,353	OH _{arom}
CH ₃	0,56					1,52	2,04	1,90	1,90		
										0,057	Cl _{al}
										0,933	Cl _{arom}
OH	-0,67					1,35	1,93	1,35	1,35		
										0,258	Br _{al}
										1,134	Br _{arom}
COOH	-0,32					1,60	1,60	2,36	2,66		
										-0,213	F _{al}
										0,444	F _{arom}
OCH ₃	-0,02					1,35	2,87	1,90	1,90		
										0,570	I _{al}
										1,446	I _{arom}
C ₆ H ₅	1,96					1,70	1,70	1,92	4,31		
										-0,915	NO ₂ _{al}
										-0,039	NO ₂ _{arom}



DESCRITORES

PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

ELETRÔNICOS

σ

F

R

pKa

HOMO

LEMO

OUTROS:

q, Ct, μ



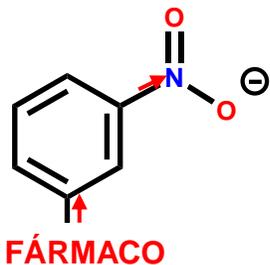
CONSTANTE DE HAMMETT(σ)

EXEMPLOS:

$$\sigma_p(\text{NO}_2) = 0,78$$

$$\sigma_m(\text{NO}_2) = 0,71$$

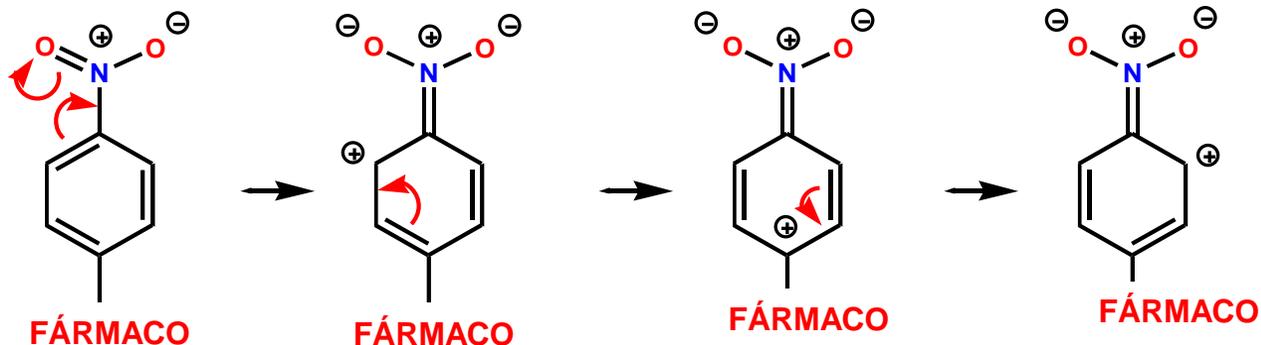
SUBSTITUIÇÃO EM *META*



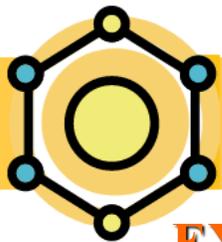
RETIRADOR DE ELÉTRONS -
SÓ EFEITO INDUTIVO

EXEMPLOS

para-Substitution



RETIRADOR DE
ELÉTRONS -
EFEITO INDUTIVO +
RESSONÂNCIA

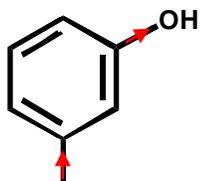


CONSTANTE DE HAMMETT (σ)

EXEMPLOS:

$$\sigma_m (\text{OH}) = 0,12 \quad \sigma_p (\text{OH}) = -0,37$$

SUBSTITUIÇÃO EM *META*

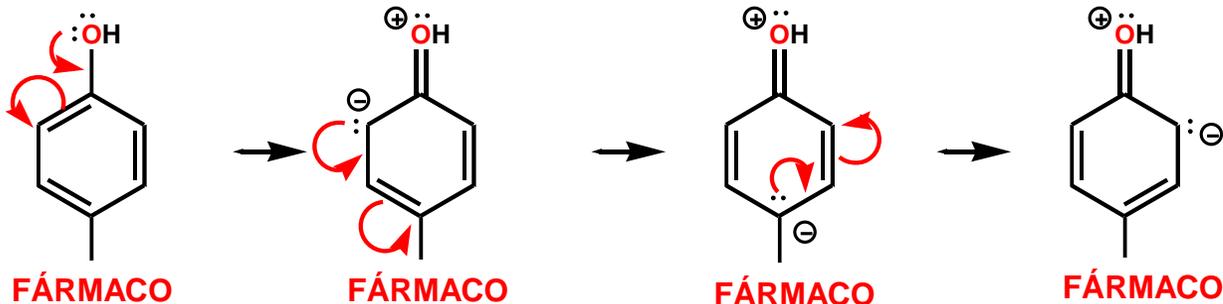


FÁRMACO

SUBSTITUIÇÃO EM *PARA*

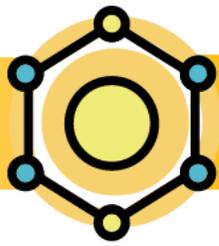
RETIRADOR DE ELÉTRONS -
SÓ EFEITO INDUTIVO

EXEMPLOS

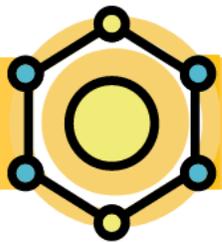


DOADOR DE
ELÉTRONS -
RESONÂNCIA MAIS
IMPORTANTE

PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	Π	MR	σ_m	σ_p	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO ₂	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH ₂	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH ₃	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH ₃	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C ₆ H ₅	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31



DESCRITORES

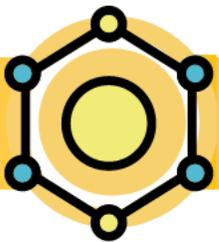
PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

ESTÉRICOS

Es, Es^c

**STERIMOL
(VERLOOP)**

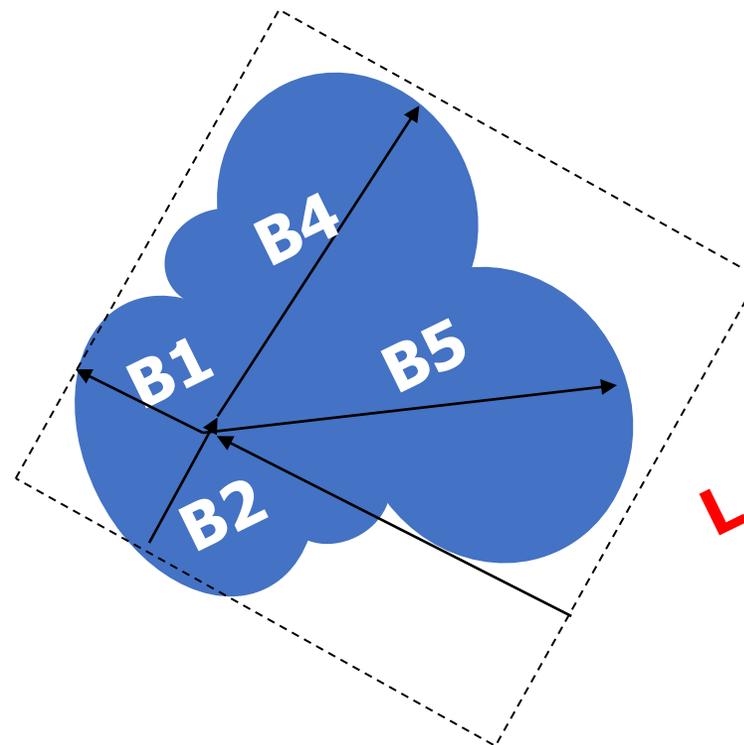
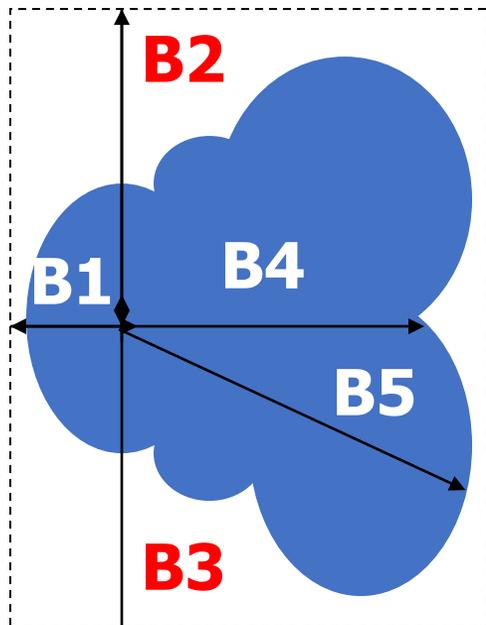
L, B1, B2, B3, B4, B5



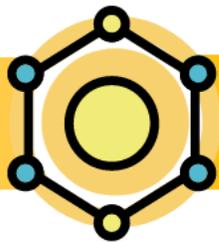
EXEMPLOS

PARÂMETROS STERIMOL REVISTOS

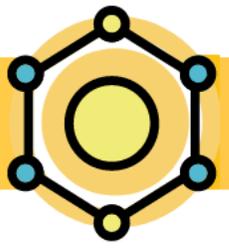
GRUPO OCH_3



PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	Π	MR	σ_m	σ_p	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO ₂	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH ₂	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH ₃	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH ₃	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C ₆ H ₅	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31



DESCRITORES

PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

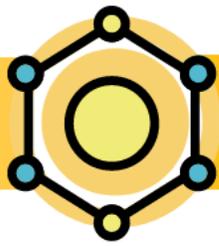
POLARIZABILIDADE

RM

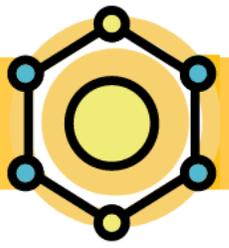
VM



PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE ALGUNS SUBSTITUINTES



SUBS.	Π	MR	σ_m	σ_p	L	B1	B2	B3	B4
H	0,00	0,103	0,00	0,00	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Br	0,86	0,888	0,39	0,23	3,83	1,95	1,95	1,95	1,95
Cl	0,71	0,603	0,37	0,23	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80
F	0,14	0,092	0,34	0,06	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35
I	1,12	1,394	0,35	0,18	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15
NO ₂	-0,28	0,736	0,71	0,78	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44
NH ₂	-1,23	0,542	-0,16	-0,66	2,93	1,50	1,50	1,84	1,84
CH ₃	0,56	0,565	-0,07	-0,17	3,00	1,52	2,04	1,90	1,90
OH	-0,67	0,285	0,12	-0,37	2,74	1,35	1,93	1,35	1,35
COOH	-0,32	0,693	0,37	0,45	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66
OCH ₃	-0,02	0,787	0,12	-0,27	3,98	1,35	2,87	1,90	1,90
C ₆ H ₅	1,96	2,536	0,06	-0,01	6,28	1,70	1,70	1,92	4,31



DESCRITORES

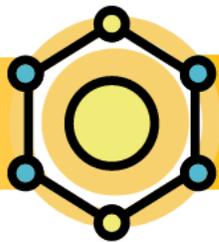
PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

OUTROS PARÂMETROS

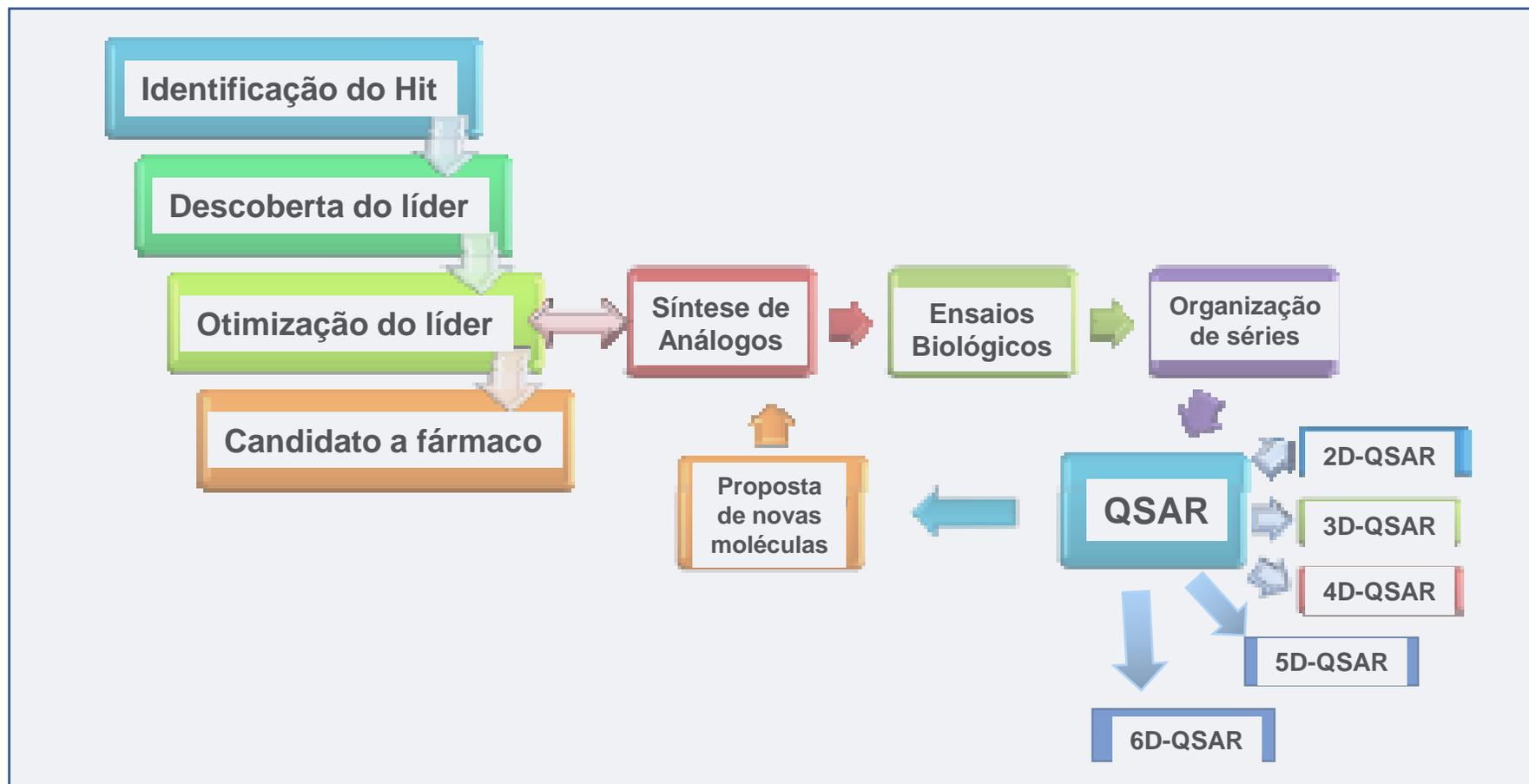
**MM, geométricos,
Entropias conformacionais
X, outros topológicos**

VARIÁVEIS INDICADORAS

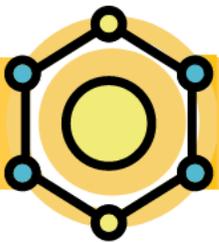
**Free-Wilson
(modelos mistos)**



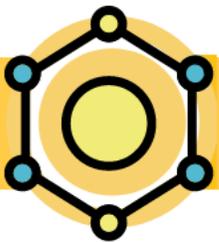
NO PLANEJAMENTO



Fonte: Andrade *et al. Molecules*, v. 15, p.3281-3294, 2010.



QSAR 1D



MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE Ab E LIPOFILICIDADE

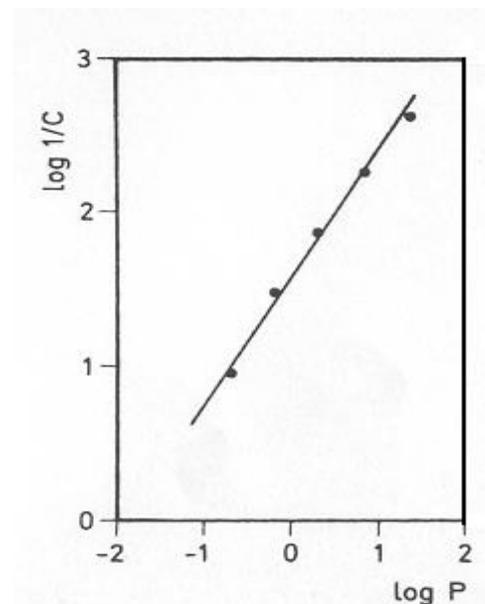
LINEAR

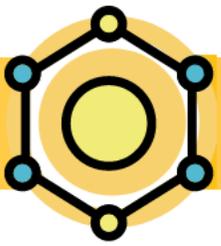
Relações Lineares entre Ab e Lipofilicidade

MODELO LINEAR

$$\log 1/C = a \log P + c$$

SÉRIES HOMÓLOGAS

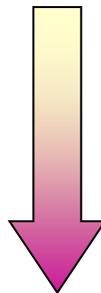




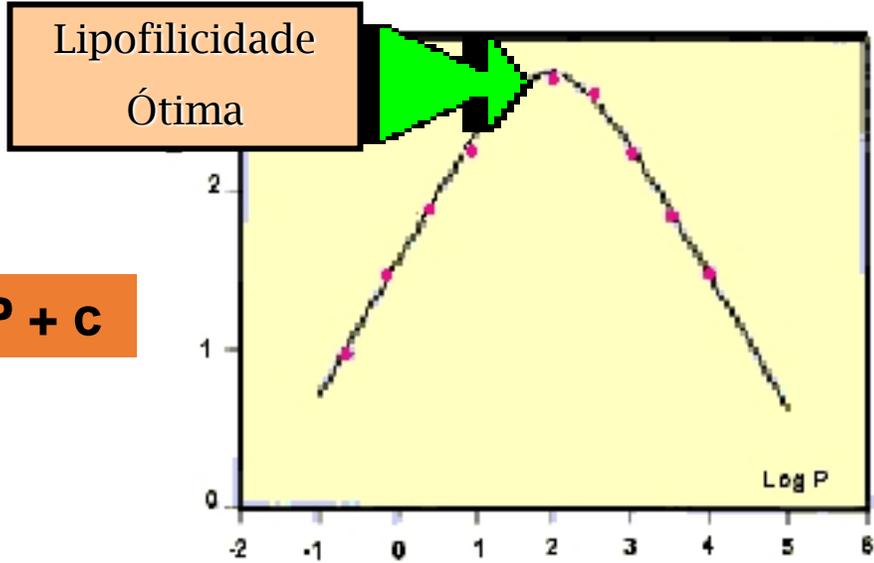
MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE AB E LIPOFILICIDADE

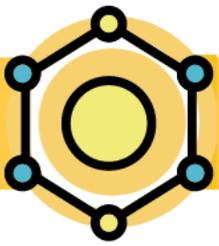
Parabólico

$$\log 1/C = a (\log P)^2 + b \log P + c$$



$$\log 1/C = a \pi - b \pi^2 + c \sigma + d$$



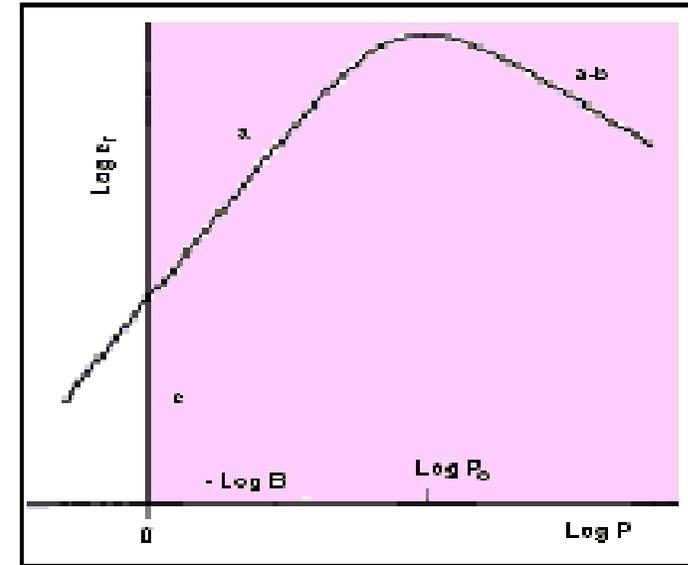
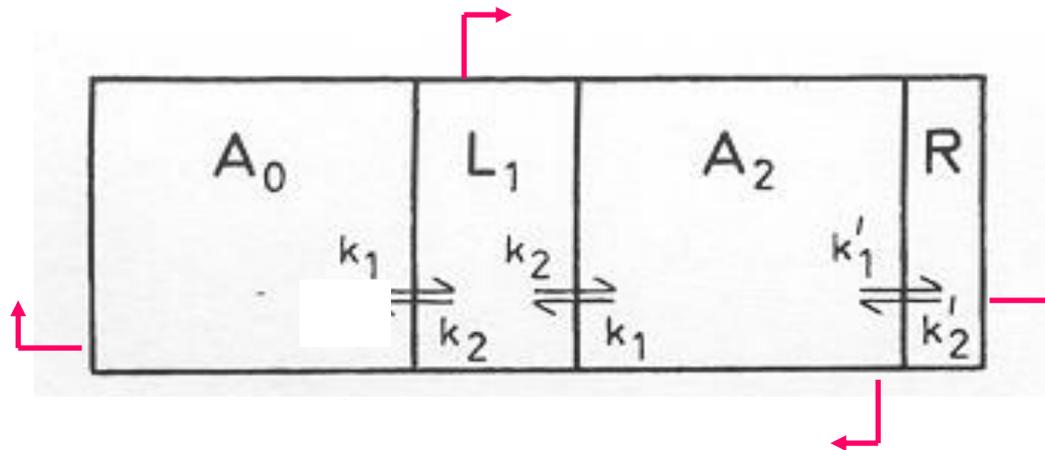


MODELOS DE RELAÇÃO ENTRE AB E LIPOFILICIDADE

BILINEAR

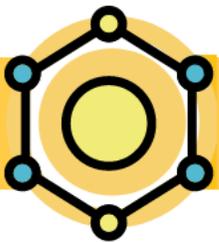
Kubinyi, 1976

SISTEMA MULTI-COMPARTIMENTAL

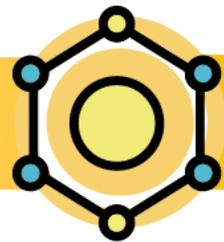


$$\log 1/C = a \log P - b \log (\beta P + 1) + c$$

RANDO, D. G.



QSAR 2D



EQUAÇÃO DE HANCH

$$\begin{aligned} \mathbf{AB} = & \mathbf{f(PARÂMETROS HIDROFÓBICOS) +} \\ & \mathbf{f(PARÂMETROS ELETRÔNICOS) +} \\ & \mathbf{f(PARÂMETROS ESTÉRICOS +} \\ & \mathbf{f(OUTROS PARÂMETROS) + correção} \end{aligned}$$

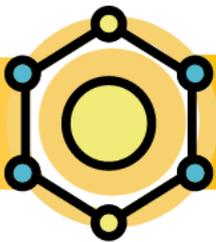
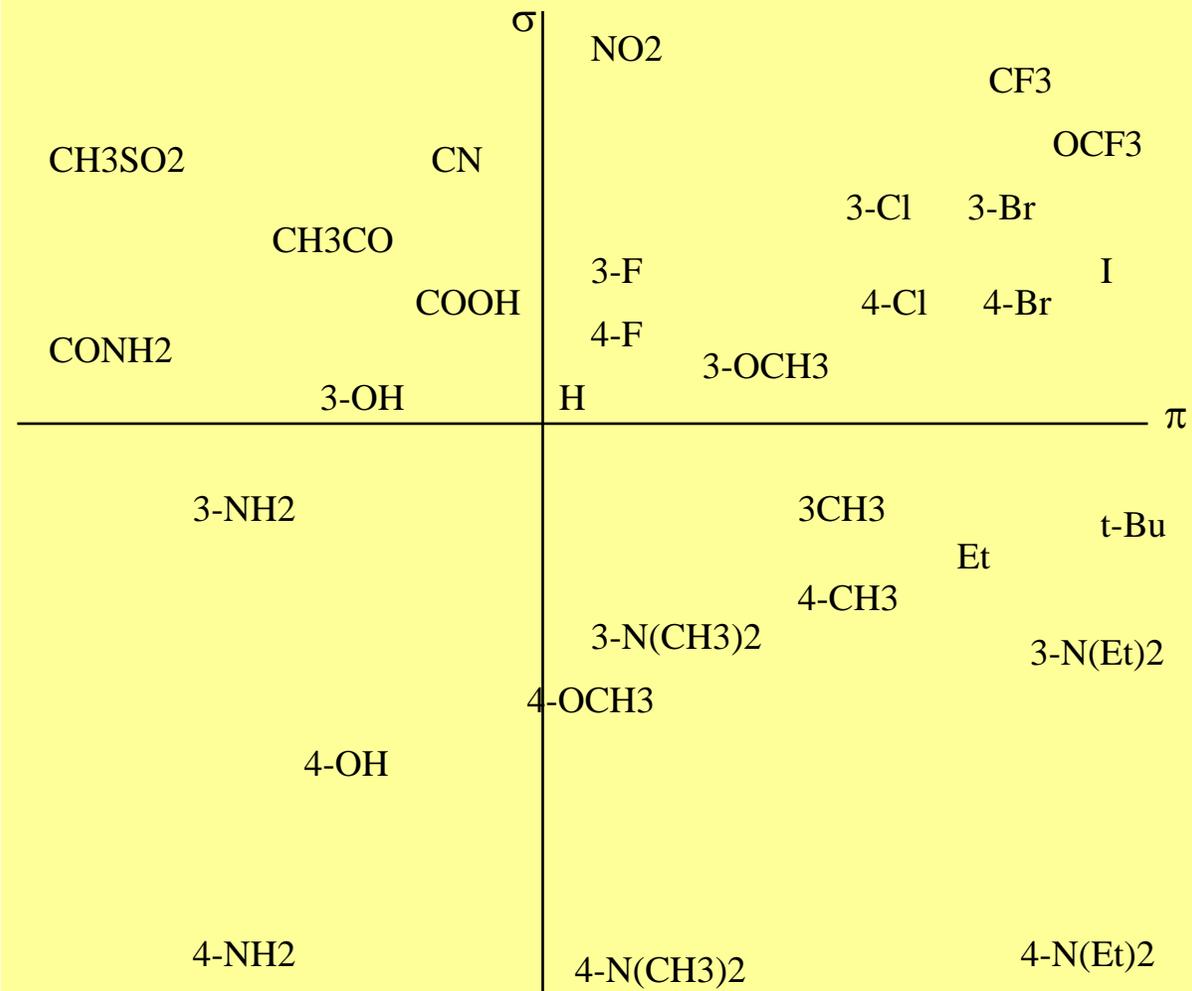
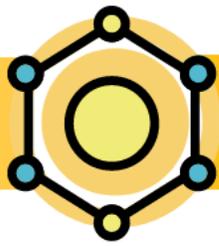


DIAGRAMA DE CRAIG





REGRAS PARA DERIVAÇÃO (HANSCH)

Dados biológicos devem cobrir faixa de dois ou mais unidades logarítmicas

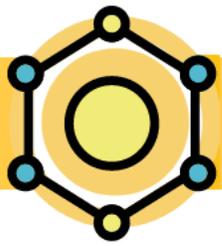
- Seleção das variáveis – devem ser independentes $r < 0,6 - 0,7$
- Parâmetros físico-químicos bem distribuídos
- Justificativa da escolha – escolha racional e validada estatisticamente
- Princípio da parcimônia – mais de uma equação descrever o modelo
- optar pela equação mais simples

Número de termos – 1 parâmetro para cada 5 dados biológicos

Modelos qualitativos – consistentes com modelos físico-químicos e bioquímicos conhecidos

Matriz de intercorrelação

	π	σ_m	σ_p	MR_m	MR_p	L_m	L_p	I
π	1	0,086	0,038	0,002	0,07	0,013	0,036	0,002
σ_m		1	0,028	0,1	0,131	0,243	0,078	0,003
σ_p			1	0,005	0,065	0,019	0,058	0,000
MR_m				1	0,02	0,757	0,027	0,007
MR_p					1	0,043	0,874	0,002
L_m						1	0,049	0,001
L_p							1	0,001
I								1



EQUAÇÃO MODELO CLÁSSICO

VALIDAÇÃO ESTATÍSTICA

Intervalos de 95% de confiança
os coeficientes

$$\text{Log } 1/C = 1,15(\pm 0,20)\pi - 1,46(\pm 0,40)\sigma^+ + 7,82(\pm 0,20)$$

$n = 22$; $r = 0,945$; $s = 0,196$; $F = 78,6$; $Q^2 = 0,841$; $\text{Spres} = 0,238$

Número
de compostos

Coefficiente de correlação
Medida da qualidade
relativa do modelo

Desvio padrão
Medida da qualidade
absoluta do modelo

Valor de Fischer
Medida da significância
estatística do modelo

Coefficiente de
validação cruzada

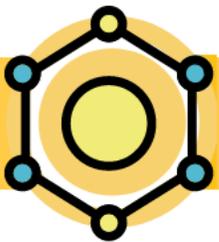
Medida da capacidade
preditiva do modelo

Desvio padrão da
validação cruzada

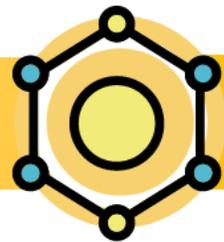


Structure

Structure Name



QSAR_{3D}



PRINCIPAIS MÉTODOS

PROPRIEDADES ESTÉRICAS
PROPRIEDADES ELETROSTÁTICAS
PROPRIEDADES HIDROFÓBICAS
DOADOR DE LIGAÇÃO DE H
ACCEPTOR DE LIGAÇÃO DE H

CoMFA

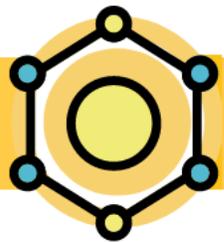
*Comparative Molecular Field
Analysis*

Cramer III, R.D. *et al.*, 1988

*Comparative Molecular Similarity
Indices Analysis*

Klebe, G., 1998

CoMSIA

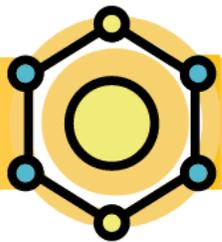


CARACTERÍSTICAS

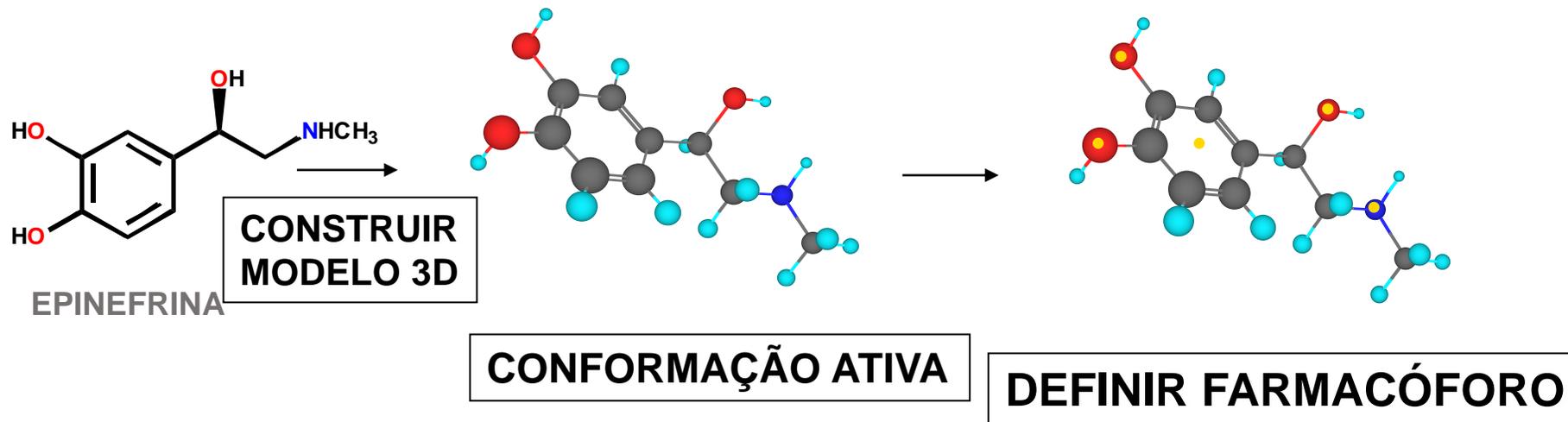
- NÃO ENVOLVE CONSTANTES OU MEDIDAS EXPERIMENTAIS
- PROPRIEDADES CONHECIDAS COMO CAMPOS MOLECULARES:
ELETROSTÁTICO
- CAMPO ESTÉRICO – TAMANHO E FORMA DA MOLÉCULA
- CAMPO ELETROSTÁTICO - REGIÕES DA MOLÉCULA POBRES OU RICAS DE ELÉTRONS
- PROPRIEDADES HIDROFÓBICAS RELATIVAMENTE NÃO IMPORTANTES

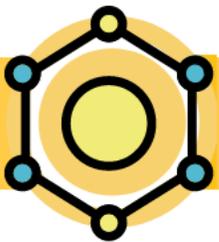
VANTAGENS EM RELAÇÃO AO 2D QSAR

- NÃO DEPENDE DE VALORES EXPERIMENTAIS
- PODE SER APLICADO COM SUBSTITUINTES NÃO COMUNS
- NÃO SE RESTRINGE A COMPOSTOS DA MESMA CLASSE ESTRUTURAL
- CAPACIDADE PREDITIVA



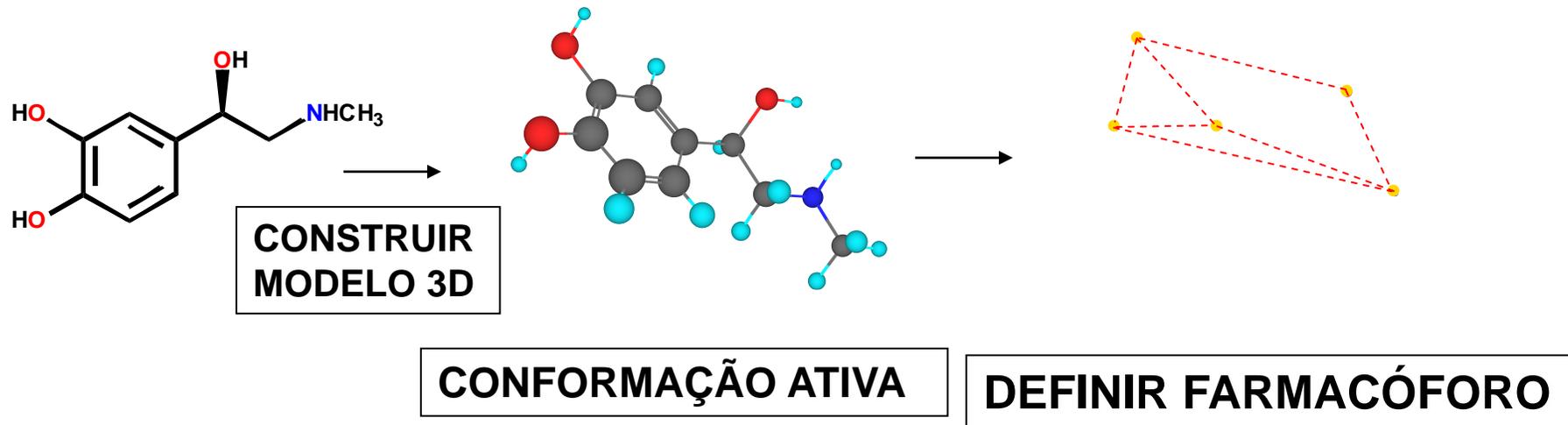
MODELAGEM MOLECULAR

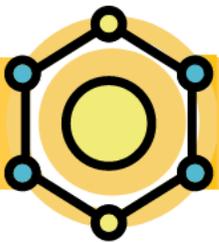




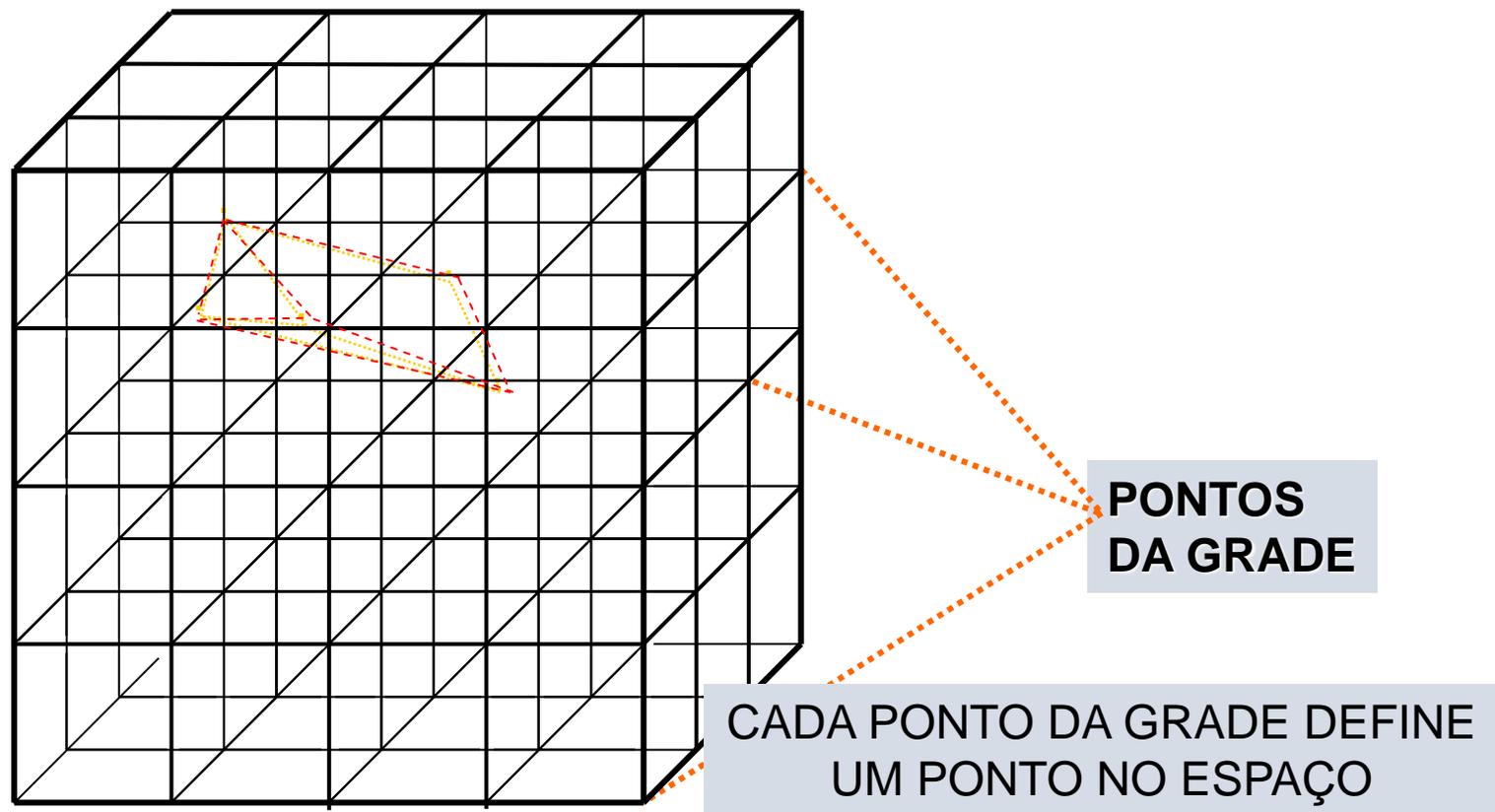
CoMFA

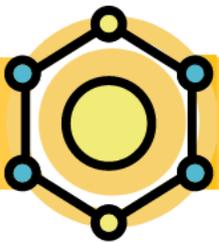
TRIPOS®





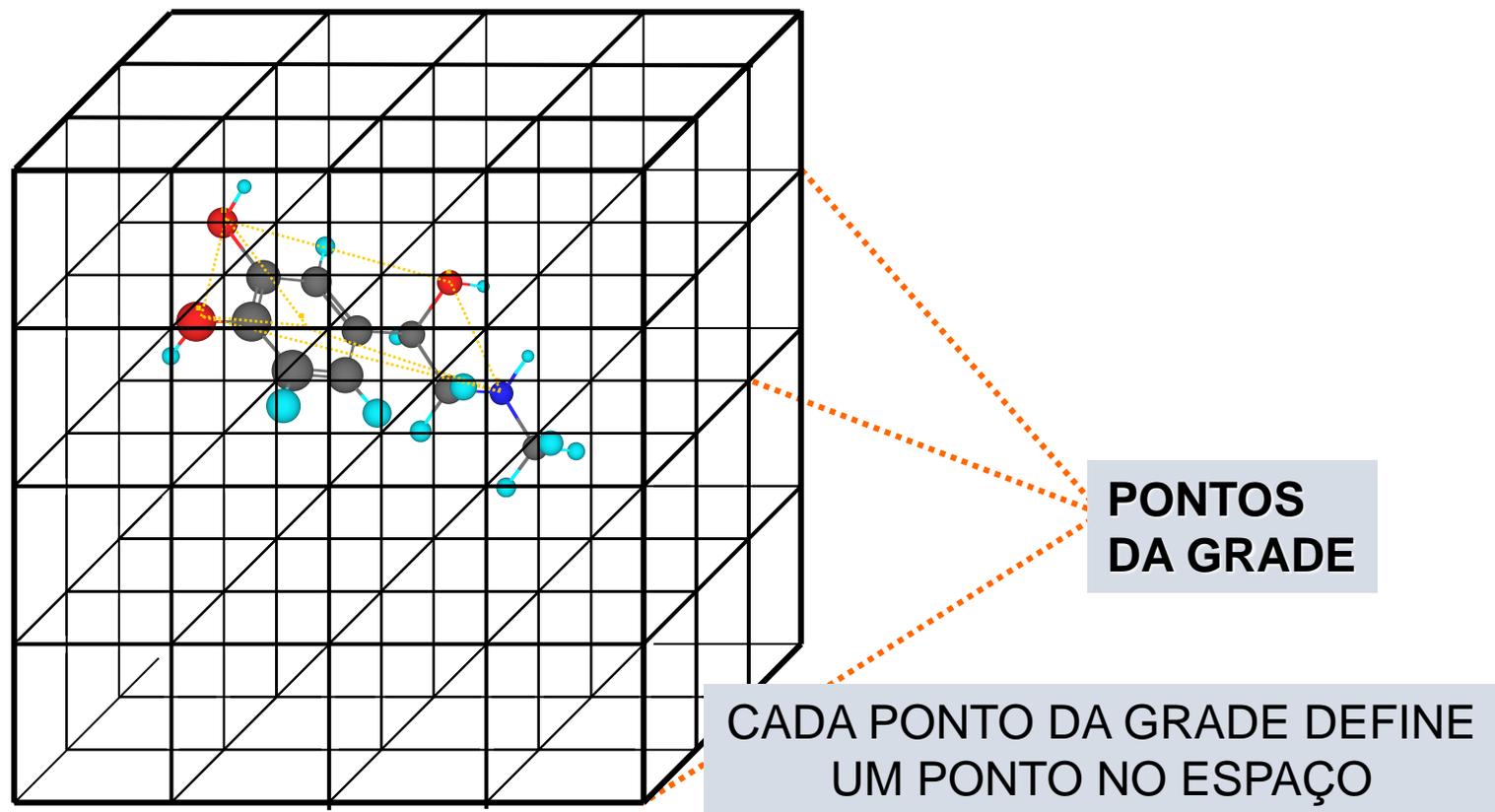
1. COLOCAR O FARMACÓFORO NA GRADE

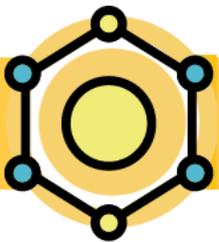




CoMFA

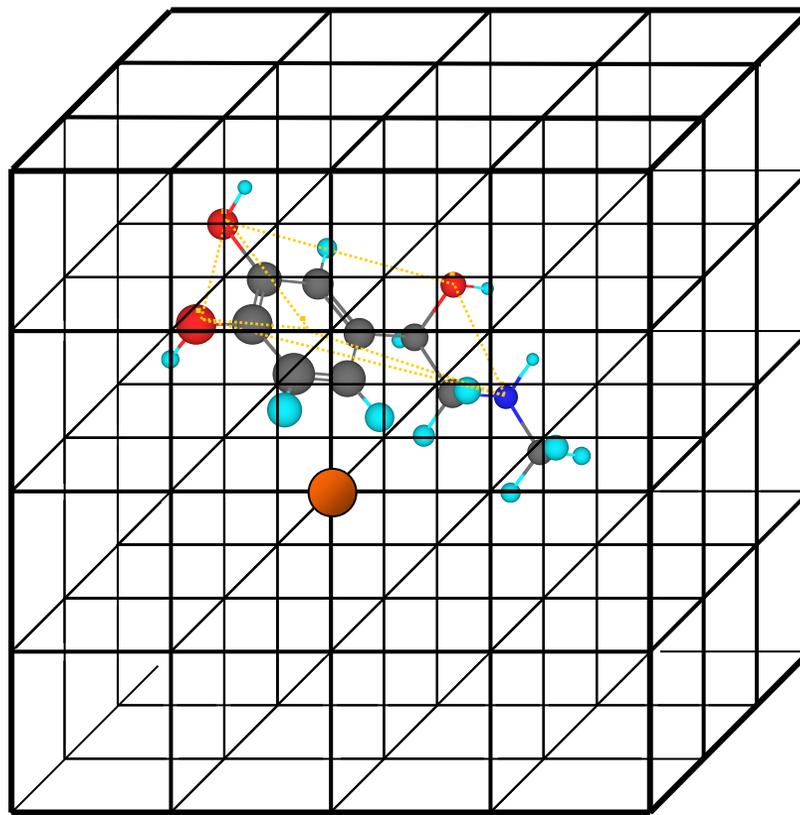
POSICIONAR A MOLÉCULA PARA SE SUPERPOR AO FARMACÓFORO





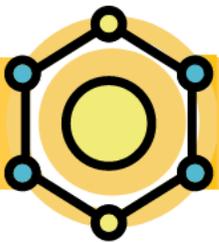
CoMFA

ÁTOMO SONDA COLOCADO EM CADA PONTO DA GRADE

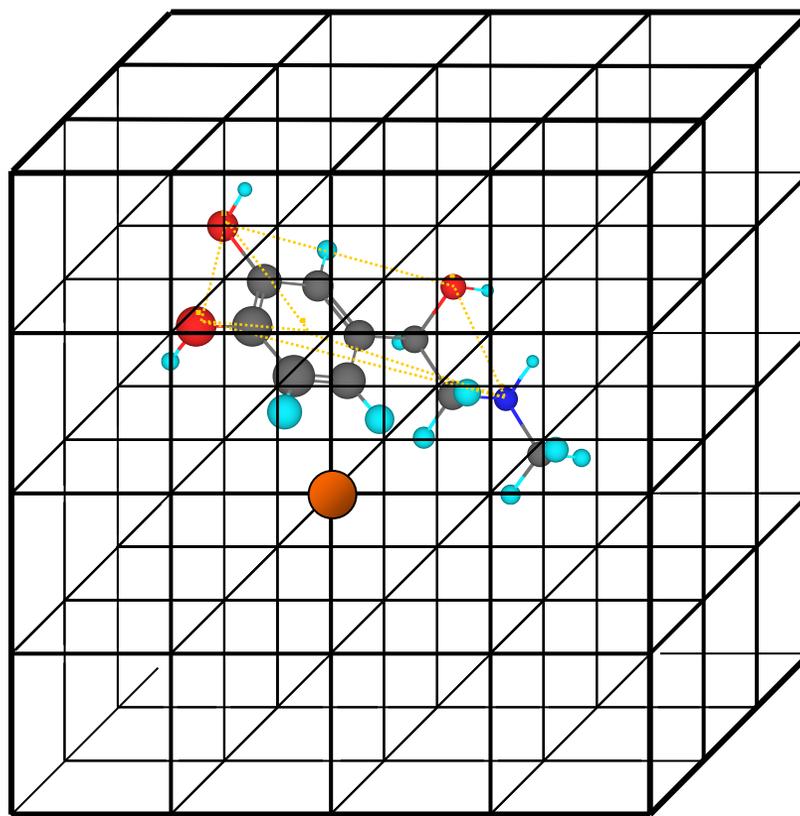


● **Átomo sonda**

ÁTOMO SONDA =
PRÓTON OU CARBONO sp^3

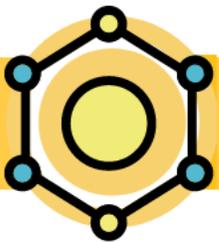


ÁTOMO SONDA COLOCADO EM CADA PONTO DA GRADE

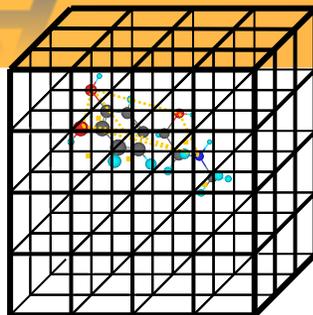


● Átomo sonda

MEDIR A INTERAÇÃO ESTÉRICA OU ELETROSTÁTICA DO ÁTOMO SONDA
COM A MOLÉCULA EM CADA PONTO DA GRADE



CoMFA

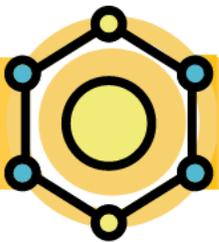


CAMPOS TABULADOS
PARA CADA COMPOSTO
EM CADA PONTO DA GRADE

Composto	Atividade Biológica	Campos Estéricos(S) nos pontos da grade (001-998)					Campos Eletrostáticos(E) nos pontos da grade (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										

↓ ANÁLISE DOS MÍNIMOS QUADRADOS (PLS)

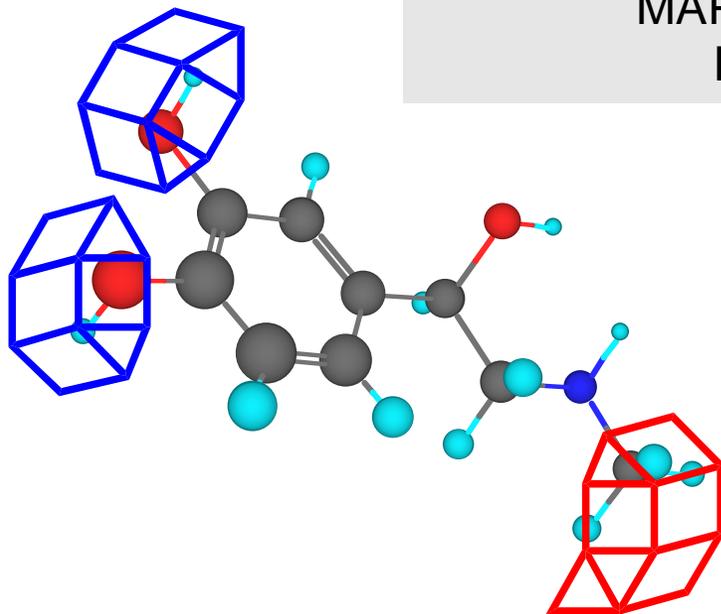
$$\text{Equação QSAR} \quad \text{Atividade} = aS001 + bS002 + \dots + mS998 + nE001 + \dots + yE998 + z$$

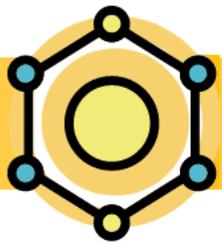


CoMFA

REPRESENTAÇÃO GRÁFICA

CAMPOS DEFINIDOS, USANDO
MAPAS PARA MOLÉCULA
REPRESENTATIVA

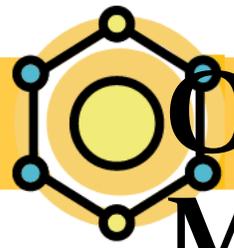




CoMFA

PROBLEMAS POTENCIAIS

- CONHECER A CONFORMAÇÃO ATIVA – MAIS FÁCIL PARA ESTRUTURAS RÍGIDAS
- ALINHAMENTO NEM SEMPRE FÁCIL
- ASSEGURAR-SE QUE TODOS OS COMPOSTOS INTERAGEM COM O ALVO DE MODO SEMELHANTE
- PEQUENAS DIFERENÇAS DE ORIENTAÇÃO NA GRADE LEVAM A DIFERENTES RESULTADOS
- SUPERESTIMAR A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS



OUTROS MÉTODOS MULTIDIMENSIONAIS

4D-QSAR

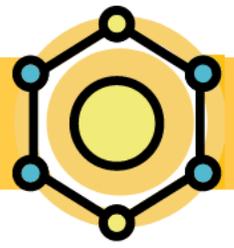
QUARTA DIMENSÃO - TEMPO

5D-QSAR

QUINTA DIMENSÃO –
REPRESENTAÇÃO MÚLTIPLA DA HIPÓTESE DO ENCAIXE INDUZIDO

6D-QSAR

VARIAÇÃO DO 5D-QSAR COM
INTRODUÇÃO DE SOLVATAÇÃO
(DIFERENTES SOLVENTES)



OBRIIGADO