

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABELAS	vi
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
GLOSSÁRIO.....	xiv
OBJETIVOS	xv
I. Introdução	1
I.1. Antichagásicos.....	1
I.1.1. Alguns Aspectos da Doença de Chagas.....	1
I.1.2. Drogas Utilizadas.....	2
I.1.3. Alvos Biológicos.....	3
I.2. Interação Ligante-Alvo Biológico.....	6
I.3. Descritores baseados na reatividade química.....	9
I.4. Descritores Moleculares.....	10
I.4.1. Descritores GETAWAY.....	13
I.4.2. Descritores WHIM.....	16
I.4.3. Descritores RDF.....	19
I.4.4. Descritores 3D-MoRSE.....	20
I.4.5. Descritores de Autocorrelação 2D	21
I.4.6. Descritores Geométricos Calculados pelo Programa DRAGON.....	23
I.4.7. Descritores Topológicos Calculados pelo Programa DRAGON.....	24
I.4.8. Descritores BCUT.....	28
I.4.9. Grupos Funcionais do Programa DRAGON.....	29
I.4.10. Descritores de Átomo Centrado	29
I.4.11. Descritores Constitucionais Calculados pelo Programa DRAGON.....	29
I.4.12. Propriedades Moleculares Calculadas pelo Programa DRAGON.....	30
I.4.13. <i>Molecular Walk Counts</i>	30
I.4.14. Índices de Carga Topológica Galvez.....	31
I.4.15. Descritores de Carga Calculados pelo Programa DRAGON.....	32
I.4.16. Índices de Aromaticidade Calculados pelo Programa DRAGON.....	33
I.4.17. <i>Randic Molecular Profiles</i>	33

I.4.18. Descritores Empíricos Calculados pelo Programa DRAGON.....	34
I.5. Relações Quantitativas entre Estrutura Química e Atividade Biológica: QSAR.....	34
I.5.1. Modelo de Free-Wilson e Abordagem Mista.....	37
I.6. Recomendações Para Obtenção de Modelos de QSAR	39
I.7. Relações Quantitativas entre Estrutura química e Atividade Biológica em Três Dimensões: <i>QSAR 3D</i>	43
I.7.1. Exemplos de Abordagens QSAR Envolvendo Muitas Variáveis.....	45
I.8. <i>Data-Mining</i>	47
I.9. Metodologias Recentes.....	52
I.9.1. Regra QUIK.....	53
I.9.2. Regra do Q^2 Assintótico.....	54
I.9.3. Regras baseadas nas funções R^P e R^N	56
I.9.4. Critério de Validação de Modelos Desenvolvido por Tropsha.....	60
II. Metodologias	66
II.1. Séries de Compostos e Parâmetro Biológico Estudados.....	66
II.1.1. Critérios de Seleção.....	66
II.1.2. Série I.....	67
II.1.3. Série II.....	69
II.1.4. Série III.....	71
II.2. Programas e Recursos Computacionais Utilizados.....	73
II.3. Obtenção da geometria das Moléculas.....	74
II.3.1. Série I.....	74
II.3.2. Séries II e III.....	74
II.4. Obtenção dos Parâmetros Estruturais	74
II.5. Critérios Utilizados para a Seleção de Variáveis.....	75
II.5.1. Séries de Treinamento e de Teste.....	75
II.5.1.1. Série I.....	75
II.5.1.2. Série II.....	80
II.5.1.3. Série III.....	84
II.5.2. Pré-tratamento de Dados.....	88
II.5.3. Seleção dos Descritores.....	89
II.5.3.1. Modelos <i>PLS</i>	89
II.5.3.2. Critério de Validação de Modelos Proposto por Tropsha.....	89

II.5.3.3. Análise dos Valores de Frequência de Presença	89
II.5.4. Validação dos Critérios de Seleção de Variáveis.....	90
II.5.4.1. Análise do Modelo de <i>QSAR</i> Clássico Gerado.....	90
II.5.4.2. Aplicação da Regra QUIK.....	90
II.5.4.3. Aplicação da Regra do Q^2 Assintótico.....	90
II.5.4.4. Aplicação das Regras baseadas nas funções R^P e R^N	91
III. Resultados.....	92
III.1. Série I.....	92
III.1.1. Pré-Tratamento de Dados.....	92
III.1.2. Modelos <i>PLS</i>	92
III.1.3. Análise da Frequência de Presença.....	97
III.1.4. <i>QSAR</i> Clássico.....	99
III.2. Série II – Sem retirar as variáveis 4 sigma.....	105
III.2.1. Pré-Tratamento de Dados.....	105
III.2.2. Modelos <i>PLS</i>	105
III.2.3. Análise de Frequência de Presença.....	113
III.2.4. <i>QSAR</i> Clássico.....	115
III.3. Série II – Retirando as variáveis 4 sigma.....	121
III.3.1 Pré-Tratamento de Dados.....	121
III.3.2. Modelos <i>PLS</i>	121
III.3.3. Análise de Frequência de Presença.....	130
III.3.4. <i>QSAR</i> Clássico.....	133
III.4. Série III.....	138
III.4.1. Pré-Tratamento de Dados.....	138
III.4.2. Modelos <i>PLS</i>	138
III.4.3. Análise de Frequência de Presença.....	146
III.4.4. <i>QSAR</i> Clássico.....	149
IV. Discussão.....	154
IV.1. Introdução.....	154
IV.2. Escolha das séries.....	157
IV.3 Pré-tratamento de Dados.....	158
IV.4. Série I.....	160
IV.4.1. Obtenção de Modelos <i>PLS</i>	160

IV.4.2. Análise dos Valores de Frequência	163
IV.4.3. Análise do Modelo de <i>QSAR</i> Clássico Gerado.....	163
IV.5. Série II – Não retirando as variáveis 4 sigma (4σ).....	168
IV.5.1. Modelos <i>PLS</i>	168
IV.5.2. Análise dos Valores de Frequência.....	170
IV.5.3. Análise do Modelo de <i>QSAR</i> Clássico Gerado.....	171
IV.6. Série II – Com a retirada das variáveis 4 sigma (4σ).....	175
IV.6.1. Modelos <i>PLS</i> , com a retirada das variáveis 4σ	175
IV.6.2. Análise dos Valores de Frequência, com a retirada das variáveis 4σ	177
IV.6.3. Análise do Modelo de <i>QSAR</i> Clássico Gerado, com a retirada das variáveis 4σ	178
IV.7. Série III.....	183
IV.7.1. Modelos <i>PLS</i>	184
IV.7.2. Análise dos Valores de Frequência	185
IV.7.3. Análise do Modelo de <i>QSAR</i> Clássico Gerado.....	186
V. Conclusão.....	191
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	193