



Modelagem da toxicidade oral e inalatória de compostos per e poli-fluoralquilados em camundongos utilizando QSAR

Natalya Aline Barros Ribeiro da Silva^{1,2*}(PG), Eduardo Borges de Melo^{1,2}(PQ)

¹Departamento de Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, (UNIOESTE), Toledo, Paraná 85903-000, Brasil.* E-mail: natalya.barros@gmail.com

²Laboratório Teórico de Química Medicinal e Ambiental (LQMAT), UNIOESTE, Cascavel, Paraná 85819-110, Brasil. *E-mail: eduardo.b.de.melo@gmail.com (E.B. de Melo).

Palavras-chave: PFAs; POPs; toxicidade in silico; relações quantitativas estrutura-atividade.

Introdução

Compostos per- e polifluoralquilados (PFAs), são amplamente utilizados na indústria devido às suas propriedades hidrofóbicas e lipofóbicas. Porém, essas substâncias são poluentes orgânicos persistentes (POPs), o que resulta em seu acúmulo no meio ambiente e em organismos vivos. Assim, estes compostos estão associados a diversos problemas de saúde, como câncer, disfunções renais, hepáticas, da tireoide, do sistema imunológico e do reprodutivo.

Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver e validar modelos de relação estrutura-atividade quantitativos (QSAR) para prever a toxicidade oral (**Modelo 1**) e inalatória (**Modelo 2**) dos PFAs em mamíferos. Para isto, foi selecionado um conjunto de 192 PFAs [1,2] testados modelos de camundongos. Utilizando descritores moleculares 2D gerados a partir de representações SMILES, os modelos foram construídos utilizando regressão por mínimos quadrados parciais (PLS). A qualidade dos modelos obtidos foi avaliada pela abordagem de validação interna e externa.

Resultados e discussão

Os modelos obtidos apresentam boa qualidade estatística interna e externa:

Modelo 1:

Qualidade interna: $n_{VL}=4$; $R^2=0.89$; $RMSEC=0.28$; $F=73.10$; $Q^2_{LOO}=0.79$; $RMSECV=0.39$;

Qualidade externa: $R^2_{pred}=0.83$; $RMSEP=0.24$

Modelo 2:

Qualidade interna: $n_{VL}=9$; $R^2=0.86$; $RMSEC=0.52$; $F=70.01$; $Q^2_{LOO}=0.81$; $RMSECV=0.60$;

Qualidade externa: $R^2_{pred}=0.76$; $RMSEP=0.73$

Os modelos explicaram mais de 85% da variância e obtiveram predições superiores a 79%, acumulando mais de 45% de informação relevante,

independentemente do número de descritores selecionados e das variáveis latentes (VLs) geradas. Os modelos também não apresentam sobreajuste (*overfitting*) dos dados pois a maior diferença entre R^2 e Q^2_{LOO} dos dois modelos foi de 0,1 unidades. Assim, ambos os modelos foram considerados estatisticamente robustos, com alta qualidade interna.

A validação externa também foi satisfatória, com ambos os modelos apresentando ótimos resultados. Outro teste realizado foi a determinação do domínio de aplicabilidade (DA) (Figura 1), ambos os modelos apresentaram seus conjuntos teste dentro dos seus respectivos DAs.

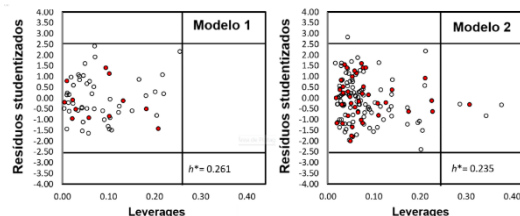


Figura 1. Domínios de aplicabilidade (DA) dos modelos 1 e 2. Pontos vermelhos: conjuntos de teste; pontos brancos: conjuntos de treinamento.

Conclusões

Conclui-se que os modelos QSAR desenvolvidos para prevenir a toxicidade de PFAs em camundongos, por vias oral e inalatória, mostraram-se robustos e eficazes para a predição de toxicidade.

Agradecimentos

A CAPES/DS, pela bolsa de Mestrado de N.A.B.R.S.]

[1] B. Bhatarai and P. Gramatica, Chem. Res. Toxicol. 23(3) (2010), pp. 528-539. Available at <https://doi.org/10.1021/tx900252h>.

[2] B. Bhatarai and P. Gramatica, Mol. Divers. 15 (2011), pp. 467-476. Available at <https://doi.org/10.1007/s11030-010-9268-z>.