

Planejamento de novas chalconas com potencial atividade tuberculostática a partir de estratégias em Química Medicinal

Marcelo N. Gomes^{1*} (PG), Rodolpho C. Braga^{1,2} (PG), Carolina H. Andrade¹ (PQ)

*marcelogomesfarma@gmail.com

¹ LabMol - Laboratório de Planejamento de Fármacos e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil. ² Laboratório de RMN, Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

Palavras Chave: Tuberculose, chalconas, SAR, QSAR, descritores fingerprints

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto contagiosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a incidência de TB em 2013 foi de 8,7 milhões de novos casos e 1,4 milhões de mortes, sendo considerada uma doença de emergência global¹. As chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas são bioprecusores de flavonóides presentes em vários produtos naturais de uso medicinal, e possuem um vasto painel de atividades biológicas descritas, entre elas a atividade tuberculostática². Este trabalho descreve o planejamento de novas chalconas potencialmente tuberculostáticas, através da aplicação de ferramentas da Química Medicinal, como a geração de modelos de QSAR capazes de distinguir chalconas ativas e inativas contra *M. tuberculosis* e a utilização do bioisosterismo para a proposição de novas chalconas para serem sintetizadas e testadas.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, 604 chalconas com atividade tuberculostática (cepa H37Rv) foram compiladas dos bancos de dados PubChem e ChEMBL e classificadas como ativas e inativas a partir de um limiar de atividade de 10 μ M. Inicialmente, realizou-se um estudo de relação entre estrutura-atividade (SAR) para investigar quais substituintes são importantes para a atividade tuberculostática e também para verificar *cliffs* de atividade no conjunto de dados, utilizando o método de análise de pares moleculares (MMPA, *Matched Molecular Pair Analysis*) (Fig. 1).

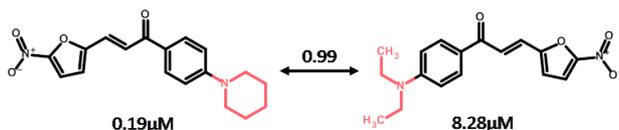


Figura 1. Observação de *cliffs* de atividade em chalconas similares.

Para geração dos modelos dos modelos de QSAR, empregou-se um fluxograma com três etapas principais: (i) preparo do conjunto de dados (seleção de compostos e descritores), (ii) construção dos

modelos de QSAR e (iii) validação/seleção dos modelos. Foram gerados vários modelos de QSAR utilizando o workflow KSAR (<http://labmol.farmacia.ufg.br/ksar>), que é integrado com o pacote qsaR 0.7 para R e a plataforma KNIME, testando-se quatro métodos de aprendizado de máquina (SVM, RF, GBM e *Rules-based*). Quatro tipos diferentes de descritores baseados em *fingerprints* foram selecionados e calculados utilizando o RDKit [MACCS, FeatMorgan, pharmacophore (ChemAxon) e PubChem (CDK)]. Três modelos apresentaram melhor desempenho, sendo eles: Pharmacophore-SVM, PubChem-SVM e PubChem-RF, com valores de acurácia total de 97-98%, acurácia balanceada de 88-95%, sensibilidade de 76-91%, especificidade de 99%, área sob a curva ROC (AUC) de 88-95% e coeficiente de correlação de Matthews (MCC) de 0,83-0,92, com cobertura de 95%, ou seja, 95% dos compostos estavam dentro do domínio de aplicabilidade (DA). Estes modelos são, portanto, capazes de distinguir entre chalconas ativas e inativas contra *M. tuberculosis*. Através da estratégia de bioisosterismo, utilizando-se o programa BROOD, planejou-se novas chalconas, que foram previstas a partir do melhor modelo de QSAR como potencialmente ativas.

Conclusões

A análise de MMPA revelou várias regras de SAR das chalconas com atividade tuberculostática. Os modelos de QSAR gerados apresentaram excelente capacidade preditiva e foram utilizados no planejamento de novas chalconas. Através da estratégia de bioisosterismo, novas chalconas foram planejadas e previstas como potencialmente ativas contra TB. Estes compostos estão sendo sintetizados e serão avaliados experimentalmente.

Agradecimentos

FAPEG, CAPES e CNPq.

¹ García, A.; Bocanegra-García, V.; Palma-Nicolás, J. P e Rivera, G. E. *J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 1-23.

² Nowakowska, Z. E. *J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125-137