

Aplicação da metodologia de QSAR de um Conjunto de Sesquiterpenos com Atividade Anti-Protozoária e Citotóxica

Vinícius G. Maltarollo (PQ)¹, Thomas J. Schmidt (PQ)², Gustavo H. G. Trossini (PQ)¹

¹ Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP - São Paulo - SP; ² Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie - Münster - Germany

Palavras Chave: QSAR, lactonas Sesquiterpênicas, Anti-protozoários

Introdução

Protozooses como malária, leishmanioses e tripanossomíases representam um dos maiores riscos de saúde em países em desenvolvimento e são responsáveis por mais de um milhão de mortes por ano. Sendo premente a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos eficazes e seguros.¹ Com esse intuito, uma série de produtos naturais, derivados de lactonas sesquiterpênicas se mostrou ativa frente diversos parasitas.² Esses resultados indicam que essa classe química pode ser o ponto de partida para o desenvolvimento de agentes quimioterápicos contra essas parasitoses. Com o objetivo de estabelecer uma relação entre a estrutura química e a atividade anti-protozoária destes compostos realizou-se estudos de QSAR.

Resultados e Discussão

Os modelos de QSAR foram construídos empregando um conjunto de 40 derivados de lactonas sesquiterpênicas com atividade contra *T. brucei* (Tbr), *T. cruzi* (Tcr), *L. donovani* (Ldon), *P. falciparum* (Pfc) e atividade citotóxica (L6), empregando o pacote computacional Sybyl X 2.0. Os compostos foram, separados em conjuntos treinamento (80%) e teste (20%) de acordo com as respectivas faixas de variação de atividade biológica (pIC_{50}), respeitando a distribuição homogeneidade cada faixa de atividade. Para cada um dos cinco conjunto de dados, foram construídos modelos utilizando como variáveis independentes as distinções de fragmentos (F_{dist}): átomos (A), ligações (B), conexões (C), átomos de H (H), quiralidade (Ch) e grupos doadores e aceitadores de ligação de hidrogênio (DA), e suas combinações. Após a determinação de distinção de fragmento com modelo estatístico aceitável, avaliou-se a influencia do tamanho do fragmento (F_{tam}) para o conjunto de dados e as cinco atividades biológicas disponíveis. Dessa forma, foi obtido um modelo ótimo de QSAR para série de lactonas sesquiterpênicas e suas atividades anti-parasitárias e/ou citotóxica os quais foram submetidos para validações internas e externas (Tabela 1), demonstrando que os modelos são robustos e preditivos. A partir dos modelos de QSAR validados, foram gerados mapas de contribuição dos fragmentos para compostos com maior e menor atividade biológica, nos quais pode-

se observar a importância do anel de 7 membros ligados ao grupo butirrolactona como fragmento fundamental para a atividade anti-protozoária e também citotóxica (Figura 1).

Tabela 1. Comparação dos resultados dos 5 modelos construídos de QSAR

	Modelos de QSAR				
	Tbr	Tcr	Ldon	Pfc	L6
F_{dist}	A/B/C	A/C	A/C/Ch/DA	A/C	A/C/Ch/DA
F_{tam}	4-7	7-10	4-7	7-10	5-8
HL	53	151	83	97	71
PC	4	6	5	5	6
N	31	28	25	23	30
q^2_{LOO}	0,637	0,748	0,775	0,736	0,673
SEV	0,576	0,282	0,279	0,232	0,337
q^2_{CV}	0,623	0,736	0,753	0,722	0,656
r^2	0,822	0,965	0,972	0,960	0,952
SEE	0,404	0,106	0,098	0,090	0,129
r^2_{test}	0,653	0,790	0,944	0,897	0,831

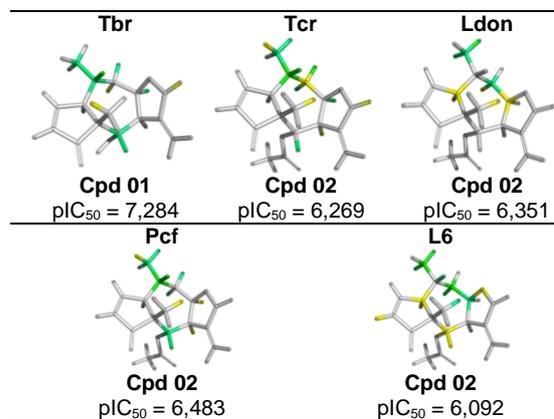


Figura 1. Mapas de QSAR dos compostos com maior atividade biológica para os 5 modelos de QSAR.

Conclusões

Os modelos de QSAR construídos foram estatisticamente representativos, demonstrando robustez e capacidade preditiva. Os mapas de contribuição de fragmentos sugerem que o anel de 7 membros é fundamental para a atividade biológica, portanto, este grupo deve ser conservado no planejamento de novos compostos bioativos candidatos a fármacos.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP e CNPq

¹ OMS. Global burden of disease report update. 2004. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.

² Schmidt, T. J. *Molecules* 2009, 14, 2062.