

## HQSAR e Estudos de ADMET *in silico* de Derivados de Chalconas com Atividade Antiparasitária

Marcos Vinícius Palmeira de Mello<sup>1</sup> (PG), Barbara de A. Abrahim-Vieira<sup>2</sup> (PQ), Carlos R. Rodrigues<sup>2</sup> (PQ), Alessandra Mendonça Teles de Souza<sup>2\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Niterói, RJ, 24020-141, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, 21941-599, Brasil.

Palavras-chave: modelagem molecular, HQSAR, leishmaniose, chalcona

### Introdução

As Leishmanioses são doenças infecciosas causadas por diferentes espécies do parasita do gênero *Leishmania*, e são um dos maiores problemas de saúde pública de países em desenvolvimento.<sup>1</sup> O tratamento é baseado no uso de antimoniais pentavalentes, pentamidina e anfotericina B, porém observa-se que devido a alta toxicidade desses compostos, há uma necessidade em desenvolver fármacos mais eficazes e seguros. As chalconas são bioprecusores dos flavonoides e possuem diversas atividades, dentre elas, a leishmanicida.<sup>2</sup> Nesse trabalho, estudos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR) foram realizados empregando-se o método holograma QSAR (HQSAR), com objetivo de explorar as características moleculares de uma série de 43 derivados de chalconas, com potente atividade contra amastigotas de *Leishmania amazonensis*<sup>3</sup>.

### Resultados e Discussão

Os compostos tiveram suas estruturas desenhadas no programa SPARTAN'10 (Wavefunction) e os estudos de HQSAR foram realizados no software SYBYL 1.2-X (Tripos®). Os compostos foram divididos em grupo de treinamento (25 compostos) e de teste (15 compostos). A propriedade biológica considerada foi a potência de inibição, expressa pelo valor de pIC<sub>50</sub> (variável dependente). Os modelos de HQSAR foram gerados primeiramente com o tamanho de fragmentos padrão (4-7), e em seguida, diferentes tamanhos de fragmentos foram testados. O modelo mais robusto com r<sup>2</sup> = 0,720 e q<sup>2</sup> = 0,534<sup>4,5</sup> foi gerado utilizando átomos (A) e conectividade (C) como distinção de fragmentos e tamanho de fragmentos de 2-5. A capacidade preditiva dos modelos foi determinada por validação externa, utilizando o conjunto-teste. Foram observados 6 *outliers*, que podem ser justificados pela diferença estrutural entre os derivados dos conjuntos de treinamento e de teste. Os mapas de contribuição atômica dos derivados menos e mais ativos foram gerados (Figura 1). As contribuições positivas para a potência inibitória são representadas pelas cores amarela e verde, a

vermelha as negativas e a cinza define as regiões neutras.

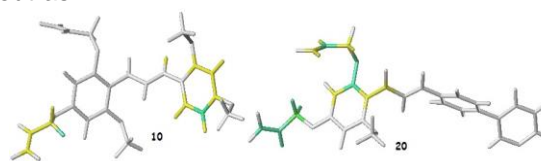


Figura 1. Mapa de contribuição atômica dos derivados menos (10) e mais (20) ativos.

A similaridade dos mapas, sugere que o modelo não foi totalmente eficaz na explicação de todas as contribuições para a potência inibitória.

Foi também realizada a análise de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* utilizando o programa Osiris Property Explorer (Figura 2). A análise toxicológica (Figura 2A) e do drug-score (Figura 2B), indicaram o derivado 30 como protótipo para futuros estudos (Figura 3).



Figura 2. Análise ADMET (A) e drug-score (B) dos derivados mais ativos.

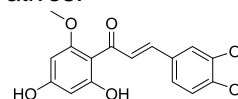


Figura 3. Estrutura do derivado 30

### Conclusões

O modelo de HQSAR obtido apresentou uma baixa capacidade preditiva, com 06 outliers. Entretanto, novos modelos estão sendo estudados com o intuito de otimizar os resultados. A análise ADMET mostrou que o derivado 30 é menos tóxico e seu valor de drug-score é superior ao da pentamidina, sendo o mais indicado para futuros estudos.

### Agradecimentos

CNPq, Capes, FAPERJ

<sup>1</sup>Souza, A.M.T. *et al.*, *Curr. Microbiol.*, **2009**, 59,374-379;

<sup>2</sup>Gupta, S. *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 81,359-366;

<sup>3</sup>Aponte, J.C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**,20,100-103;

<sup>4</sup>Golbraikh A, Tropsha A., *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2002**,5,231-243;

<sup>5</sup>Scior, T.J.L. *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 4297-4313.