

Aplicação de descritores moleculares em estudos de QSAR de flavonóides com atividade anticâncer

Hamilton Mitsugu Ishiki¹(PQ)*, Marcus Tullius Scotti² (PG), Vicente de Paulo Emerenciano² (PQ)

¹ Universidade do Oeste Paulista, ²Instituto de Química – Universidade de São Paulo - *hamilton@unoeste.br

Palavras Chave: QSAR, descritores moleculares, flavonóides

Introdução

Nos últimos anos, pode-se notar um expressivo aumento no emprego de descritores moleculares em estudos de QSAR/QSPR, sendo estes aplicados na obtenção da correlação com diferentes atividades biológicas, como a anestésica, narcótica, alucinogênica, dentre outras. Com o intuito de se compreender melhor as principais características responsáveis pela inibição de uma proteína resistente do câncer de mama, foram selecionados da literatura 24 flavonóides, figura 1.¹

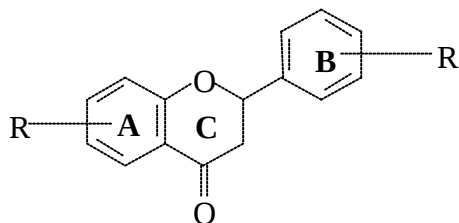


Figura 1. Estrutura básica dos flavonóides.

Resultados e Discussão

Após a otimização das geometrias através do método semi-empírico AM1, as mesmas foram inseridas no programa DRAGON para a determinação dos 1664 descritores moleculares, empregados como sendo as variáveis independentes nas análises de regressão linear múltipla, obtidas com o emprego de algoritmo genético. Esta etapa foi realizada com o emprego do programa MobyDigs 1.0. A potência na inibição tumoral, expressa por EC_{50} , foi utilizada como sendo a variável dependente nas análises de QSAR.

A melhor equação obtida neste estudo está representada a seguir:

$$EC_{50} = + 0,060(\pm 0,030) RCI - 0,012(\pm 0,003) E1m + 0,007(\pm 0,006) SPP - 8,919(\pm 41,134) \quad \text{Eq 1}$$

(n=024; r=0,882; s=0,440; F=23,412; $Q^2=0,702$; $S_{PRESS}=0,510$)

Observa-se que esta equação é capaz de explicar 88,2% da variância da atividade anti-tumoral. Nesta equação, o descritor *RCI* indica que a existência de ressonância no anel C deverá contribuir para que os compostos tenham uma maior atividade anticâncer. O descritor *E1m* é do tipo geométrico e se baseia nos

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

índices calculados nas projeções dos átomos através do eixo principal. Este descritor indica a importância do tamanho das moléculas para a atividade biológica. Observa-se que o aumento no tamanho das moléculas é inversamente proporcional ao aumento na inibição dos tumores. O terceiro descritor desta equação, o *SPP*, é um parâmetro sub-molecular de polaridade, indicando a importância das cargas na atividade biológica.

A figura 2 mostra os valores da atividade experimental *versus* os valores da atividade calculados através do modelo apresentado na equação 1.

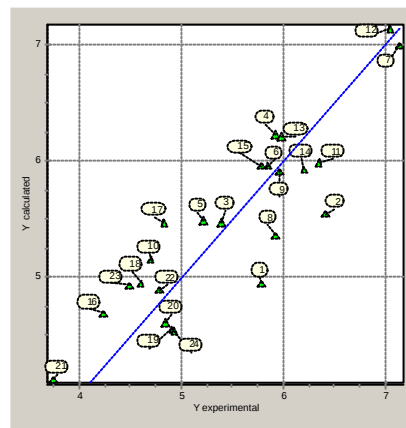


Figura 2. Valores de EC_{50} experimentais *versus* valores calculados com o modelo da equação 1.

Conclusões

Este estudo empregando os descritores topológicos gerados com o emprego do programa DRAGON conseguiu explicar a influência de três variáveis na atividade anticâncer de vários flavonóides. Na literatura original, valores de *r* semelhantes foram obtidos em estudos de QSAR e QSAR-3D, sendo que para o primeiro estudo, o significado de alguns descritores não puderam ser totalmente explicados.

Agradecimentos

UNOESTE, CAPES, CNPQ, FAPESP

¹ Zhang, S.; Yang, X.; Coburn, R. A. e Morris, M. E. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, 70, 627.

