

Caracterização Quimiométrica de Inibidores de COX-2

Luciana J. O. Figueiredo¹ (PQ), Francisco M. S. Garrido² (PQ), Viviane Y. M. Kunisawa¹ (PQ), Paula T. de Souza¹ (PQ), Otto B. Licks¹ (PQ).

1) Monsen, Leonardos & Cia, R. Teófilo Otoni 63/10^o andar, Rio de Janeiro, Brasil.

2) Instituto de Química, UFRJ, Rio de Janeiro Brasil. (chico@iq.ufrj.br)

Palavras Chave: QSAR, Quimiometria, Inibidores de COX-2.

Introdução

Problemas biológicos envolvem muitas variáveis que atuam ao mesmo tempo, sendo que não é fácil se ter clareza da relação entre estas variáveis e a resposta biológica. A análise quimiométrica permite simplificar um problema com um conjunto de dados multivariados, de maneira a permitir a visualização de uma tendência dos dados^{1,2}. No presente trabalho foram utilizados métodos quimiométricos para estudar a relação entre a estrutura química e a atividade biológica de inibidores de COX-2.

Resultados e Discussão

As estruturas de 44 inibidores de COX-2 (representados pelo esquema da **Figura 1**) foram modeladas utilizando-se o método semi empírico AM-1 do pacote MOPAC v7.0. As seguintes variáveis físico químicas foram calculadas: (a) calor de formação, (b) área específica, (c) volume molecular, (d) logP e (e) polarizabilidade. Alguns resultados são apresentados na **Tabela 1**. A análise quimiométrica foi conduzida usando-se o pacote ARTHUR/UNICAMP³. Foram utilizadas as técnicas de análise de componentes principais (PCA) e de análise hierárquica de clusters (HCA).

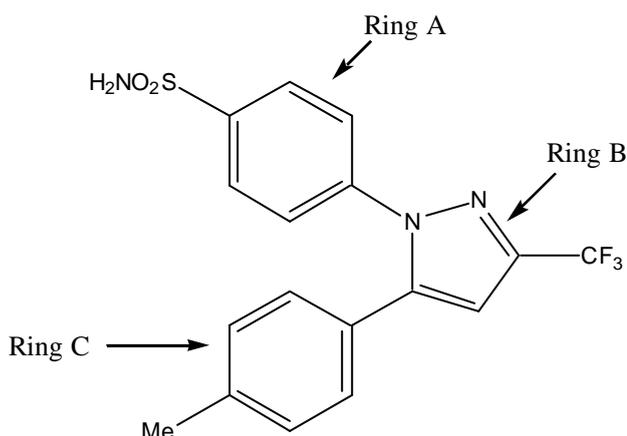


Figura 1. Esquema geral dos inibidores de COX-2.

Os resultados de PCA permitiram a utilização de um modelo baseado nas duas primeiras componentes principais, as quais são responsáveis por 98,3% da variação total do conjunto de inibidores. Um aspecto interessante dessa análise envolve a separação dos inibidores 20, 18, 30, 39 e 40, que não

são agrupados com os demais. Estes inibidores apresentam valores negativos de PC1 (primeira componente principal) e positivos de PC2 (segunda componente principal). Esta separação pode ser explicada pela diferença nos substituintes do anel C (**Figura 1**). A análise por HCA gerou três grupos principais, os quais apresentaram similaridades muito baixas entre eles. O primeiro grupo apresenta uma similaridade de 25% e é formado pelos inibidores 41, 42, 20, 36, 34, e 35. O segundo grupo apresenta uma similaridade de 73% e é formado pelos inibidores 28, 39, 40, 18, 23, 30, 22, 27, 38, 26, 19, 37 e 21. Os demais inibidores são agrupados no terceiro grupo.

Tabela 1. Variáveis físico químicas dos inibidores de COX-2.

Inibidor variáveis /	Celocoxibe	Etorixibe	Valdecoxibe
Calor de Formação	-4315,83	-4274,37	-3915,86
Área Específica	578,27	568,13	508,21
Volume Molecular	958,10	955,33	850,17
logP	2,10	2,23	-0,10
Polarizabilidade	99,28	103,22	91,28

* ΔH em kcal.mol⁻¹, Área Específica em angstroms ao quadrado, Volume Molecular em angstroms ao cubo.

Conclusões

A análise quimiométrica (através dos métodos PCA e HCA) realizada em um grupo de 44 inibidores de COX-2, descritos na literatura, foi capaz de classificar o conjunto de teste em termos de similaridade. Os resultados obtidos na classificação foram consistentes com os dados experimentais encontrados na literatura.

¹ Niemiin, G.J., in "Practical Application of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology", Karcher, W., Devillers, J., Eds., Kluwer Academic: Dordrecht, 1990.

² Figueiredo, L.J.O., Garrido, F.M.S., Aboim, C.E., Kunisawa, V.Y.M and Licks, O.B., J. Mol. Mod. Graph., 2006, 539, 75-81.

