Estudo de Relação-Quantitativa Estrutura Química-Atividade Biológica de Flavonóides com Atividade Anti-tripanossoma.

Hamilton M. Ishiki[1*] (PQ), Marcus T. Scotti[2] (PG), Renata R. Ishiki[1] (PQ), Luciana Scotti[3] (PQ), Vicente P. Emerenciano[2] (PQ). *hamilton@unoeste.br

1 Universidade do Oeste Paulista – Presidente Prudente – São Paulo, 2 Instituto de Química - Universidade de São Paulo – São Paulo – São Paulo, 3 Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP

Palavras Chave: *Flavonóides, QSAR, Algoritmo Genético*

Introdução

A tripanossomose é uma doença que volta a preocupar os órgãos de saúde de vários países em desenvolvimento, como o Brasil. Estima-se que o número de pessoas infectadas no mundo seja de aproximadamente 18 milhões, sendo que outras 100 milhões corram os riscos de serem infectadas.

Os tratamentos atuais são limitados e causam uma série de efeitos colaterais. Adicionalmente, observa-se a presença de parasitas resistentes aos medicamentos utilizados. Na tentativa de tentar contornar estes problemas, novos medicamentos ou novos alvos biológicos devem ser pesquisados.

Uma importante classe de compostos que têm demonstrado certa atividade frente a tripanossomo-se é a dos flavonóides. Desta forma, neste trabalho foi realizado o estudo quantitativo entre estrutura-atividade de 26 compostos, derivados dos flavonóides, com ação frente a *Trypanossoma brucei rhodesiense*.

Resultados e Discussão

Após a otimização das geometrias dos 26 compostos através do método semi-empírico AM1, as mesmas foram inseridas no programa DRAGON para a determinação dos descritores moleculares.

Foram obtidos os descritores 3D (dos blocos WHIM, GETAWAY, 3D MoRSE, RDF e geométricos), os descritores de autocorrelação 2D, e os descritores de fragmentos (grupos funcionais e de átomo centrado), totalizando 1050 descritores empregados como sendo as variáveis independentes nas análises de regressão linear múltipla, obtidas com o emprego de algoritmo genético. Como variável dependente foi empregado o valor do logaritmo negativo de IC_{50}, obtido frente a inibição da *Trypanossoma brucei rhodesiense*. Esta etapa foi realizada com o emprego do programa MobyDigs 1.0.

A melhor equação obtida neste estudo está representada na equação dada a seguir:

pIC_{50} = 4,694 (±1,657) MATS3m + 0,601 (±0,383) Mor12u + 7,065 (±5,479) Gm - 39,830 (±15,249) H8m + 36,645 $R8e^+$ (±19,144) + 2.911 (±1,221)

(r^2 = 0,86; Q_{cv}^2 = 0,77; s = 0,26; F = 24,22)

Adicionalmente, utilizando o treinamento não supervisionado através do programa SOM Toolbox para Matlab 6.5, os 26 compostos puderam ser divididos em dois grupos: 15 Ativos (4,6 = pIC_{50}), e 11 Inativos (pIC_{50} < 4,6). Os grupos de descritores selecionados foram os mesmos utilizados nas análises de regressão linear múltipla. Em seguida, a mesma análise foi realizada empregando apenas os descritores selecionados através da regressão linear múltipla, com o emprego do algoritmo genético.

Tabela 1. Resultados em porcentagem de acerto na classificação dos compostos ativos, inativos e no total dos mapas Kohonen.

Série de Descritor	Ativo	Inativo	Total
Todos	86,7	81,8	84,6
Selecionados	93,3	100,0	96,2

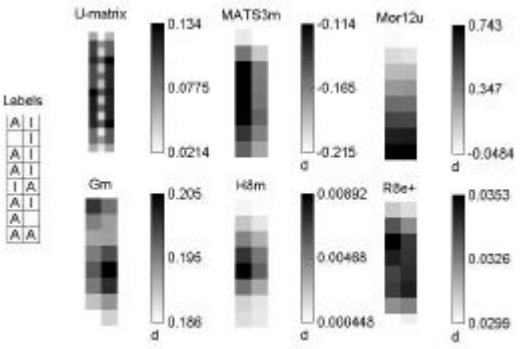

Figura 1. Resultado da análise de Kohonem separando os compostos ativos dos inativos.

Conclusões

Os descritores selecionados apresentam contribuições de natureza estéricas (MATS3m, Mor12u, Gm, H8m) e eletrônicas $R8e^+$. A seleção destes, por regressão através de algoritmo genético, foi eficaz para utilizá-los na rede Kohonen, eliminando os descritores que não contribuem para o mapa e melhorando o desempenho do mapa na divisão de compostos ativos e inativos.

Agradecimentos

UNOESTE, FAPESP, CAPES, CNPq.