

Tropical Base: Uma Ferramenta Computacional para a Busca de Compostos Bioativos

*Igor M. Prokopczyk¹ (IC), Maria Goretti V. Silva^{1,2} (PQ) e Carlos A. Montanari¹ (PQ) *e-mail: improkopczyk@grad.iqsc.usp.br

¹ Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo - Av. Trab. São-carlense, 400 CP 780 São Carlos - SP CEP 13560-970 - Telefone: (16) 3373 8060.

² Departamento de Química analítica e Físico-Química - Universidade Federal do Ceará- Campus do Pici - 60970-000, Bloco 940 Telefone: (85) 3366 9980 Fax : (85) 3366 9982

Palavras Chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, Produtos Naturais, Banco de Dados

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (WHO) relata a existência de cerca de 18 milhões de portadores da doença de Chagas na América Latina. Anualmente surgem 300.000 novos casos e 21.000 pessoas morrem devido às complicações dessa doença. Além disso, 649.000 indivíduos estão privados de suas atividades cotidianas¹. Atualmente não existe um tratamento quimioterápico eficaz contra o parasito que minimize ou leve à cura da doença. Por isso, a realização de pesquisas dirigidas para a busca de novas substâncias químicas bioativas contra o *T. cruzi* é de fundamental importância. A utilização de bancos de dados (DB) químicos como ferramenta no processo de descoberta de novos fármacos constitui etapa essencial da era moderna da química medicinal^{2,3}. A organização e o gerenciamento da informação química qualificada estão associados a métodos em quiminformática. Neste trabalho reportamos a criação do banco de dados *Tropical Base* constituído por pequenas moléculas de origem em produtos naturais (NP) com atividade contra o *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Foi desenvolvido um banco de dados contendo produtos naturais com atividade contra o *T. cruzi*, em suas três formas parasitárias. Também foram selecionadas substâncias ativas contra três alvos enzimáticos do *T. cruzi* - glicossomal gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (gGAPDH), tripanotiona redutase (TcTR), e DNA topoisomerase. Para sua edição foi utilizado o software MDL[®] ISIS/Base 2.5. Para a busca dos dados originais foram utilizados os programas SciFinder Scholar[®], Scopus[®], entre outros. O total de entradas do *Tropical Base* nesta versão é 363.

Através das ferramentas de busca do banco de dados é possível dividi-lo em entradas com 9 classes biossintéticas e 44 famílias botânicas. Quatro famílias botânicas (Annonaceae, Asteraceae, Piperaceae e Rutaceae) contêm 38,3% das entradas, e doze contêm apenas uma substância, correspondendo a

3,3%. As entradas também foram classificadas quanto ao tipo de teste realizado (forma parasitária - tripomastigota, amastigota e epimastigota; enzimático - gGAPDH, TcTR e DNA Topoisomerase.

As classes biossintéticas que constituem o banco de dados estão representadas na Figura 1.

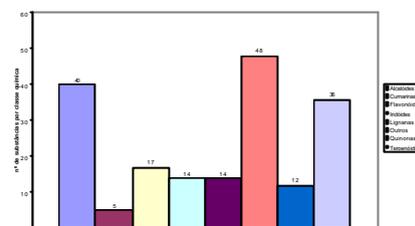


Figura 1. Classes biossintéticas com atividade contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*

Fazendo-se uma busca, usando o esqueleto molecular de um flavonóide, foram encontrados 19 compostos com atividade contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota e 3 contra a enzima GAPDH. A projeção dos campos moleculares de interação oriundos de suas estruturas tridimensionais sobre o espaço-químico biológico previamente publicado⁴, agrupou-os em famílias de compostos bioativos contra a enzima GAPDH.

Conclusões

A recuperação de moléculas bioativas incluídas em bancos de dados é enormemente facilitada quando de seu uso em relações estrutura-atividade. A definição do espaço químico-biológico representativo de moléculas biologicamente ativas é prontamente estabelecida. Dessa forma, o enriquecimento de subcoleções constituídas de moléculas bioativas pode ser mais bem validado. Esta estratégia de construir bancos de dados mais acurados facilita a identificação de substâncias químicas bioativas dirigidas ao alvo biológico de interesse.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹<http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/diseaseinfo.htm>,

acessado em 30/01/2007.

² Oprea, T. I.; *Chemoinformatics in Drug Discovery*. [In: *Methods Princ. Med. Chem.*; 2005, 23], **2005**, 493 pp.

³ Miller, M. A.; *Nature*, **2002**, Vol. 1, 220.

⁴ Leitão, A.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Pupo, M. T.; A. A.; Marchi, P. C.; Vieira, M. F. G. F.; V. F.; Silva, Ferreira, Souza, M. C. B. V.; Sá, M. M.; Moraes, V. R. S. and Montanari, C. A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 2199–2204.