

Relação quantitativa entre estrutura química e atividade citotóxica de riterazinas

Marcelo J. P. Ferreira¹ (PQ), Marcus T. Scotti¹ (PG), Vicente P. Emerenciano¹ (PQ)

*mtscotti@gmail.com

¹Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 26077, 05513-970, São Paulo, SP, Brasil.

Palavras Chave: Riterazinas, Alcalóides bis-esteroidais, Descritores Moleculares, Atividade citotóxica

Introdução

As riterazinas apresentam duas unidades C₂₇ esteroidais altamente oxidadas conectadas através de um anel pirazínico em C-2 e C-3 e, usualmente, as cadeias laterais do núcleo esteroidal possuem um 5/5 ou 5/6 espirocetal. Esses alcalóides bis-esteroidais foram isolados do invertebrado marinho *Ritterella tokioka* (Polyclinidae)¹, que são fontes ricas de metabólitos secundários nitrogenados biologicamente ativos, e exibiram excelente atividade inibidora do crescimento (0.17–3631 nM) em células leucêmicas do tipo P388.

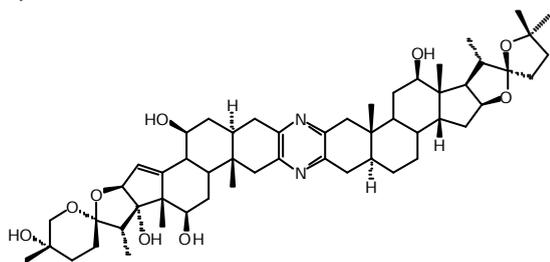


Figura 1. Riterazina B, molécula mais ativa da série.

Apesar da elevada citotoxicidade observada nesse grupo de 34 substâncias, os fatores estruturais que causam tal efeito são desconhecidos em termos de relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR). O objetivo desse trabalho é realizar o estudo da relação estrutura química e atividade citotóxica das riterazinas, utilizando descritores moleculares, com intuito de estabelecer um modelo capaz de prever o potencial citotóxico e de definir quais são os requisitos estruturais para a ocorrência da atividade inibidora de células leucêmicas.

Resultados e Discussão

As 34 riterazinas¹ foram inseridas no programa HyperChem 7.0 e os valores das energias das moléculas foram minimizadas com o emprego do método de mecânica molecular MM⁺ e, pelo método semi-empírico AM1. Os descritores moleculares foram gerados utilizando o programa DRAGON v5.4. Os descritores de alta correlação ($r > 0.99$), aqueles que possuíam valores constantes ou apenas um valor diferente na série foram eliminados. Os descritores resultantes (Tabela 1) foram inseridos no programa MobyDigs v1.0 para o cálculo dos modelos de 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

regressão usando algoritmo genético. A análise de regressão do grupo de treinamento, contendo 34 substâncias, gerou o modelo I, o qual contém os descritores GGI4 (bidimensional de caráter eletrônico), Mor30u, Mor25v (ambos 3D de caráter estritamente estérico) e L2s (3D de caráter eletrônico).

Tabela 1. Abordagens utilizadas, representação da molécula, números de descritores gerados e selecionados pelo pré-tratamento de dados.

Abordagem	Dimensão da molécula	Nº de descritores gerados	Nº de descritores selecionados pré-tratamento
Todos Descritores	3D e 2D	1664	621
Todos 3D	3D	721	350
3D MORSe	3D	160	104
RDF	3D	150	93
Getaway	3D	197	94
WHIM	3D	99	34
Geometrical	3D	74	24
2D Todos	2D	578	223
Topological	2D	119	80
Edge índices	2D	107	106
2dAuto	2D	96	26
Burden	2D	64	42
Topological Charge	2D	21	14

(I) $pED_{50} = +1.54(\pm 0.22) GGI4 + 2.33(\pm 0.44) Mor30u - 6.23(\pm 0.97) Mor25v - 0.73(\pm 0.16) L2s - 13.00(\pm 2.58)$
($n=34$; $r^2=0,804$; $s=0,619$; $F=29,72$; $Q^2_{cv}=0,746$)

Conclusões

O modelo obtido para previsão do potencial citotóxico das riterazinas explica adequadamente a variância da atividade. Analisando as estruturas pode-se notar que as substâncias mais ativas possuem um grupo β -OH em C-12 nos dois núcleos esteroidais e as cadeias laterais formam espirocetais 5/5 e 5/6 nos núcleos à direita e à esquerda, respectivamente. As substâncias com anel C rearranjado são menos ativas que as demais sendo essa tendência mais pronunciada quando tal modificação é observada nos dois núcleos do esqueleto esteroidal. Tal rearranjo modifica a conformação da estrutura acentuadamente o que corrobora com a maior dependência do modelo

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

em relação aos descritores Mor30u e Mor25v, os quais são descritores de caráter estérico.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP, CNPq.

¹Fukuzawa, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4484.