

Análise de QSAR-3D empregando GFA/PLS em um conjunto de flavonóides com atividade antichagásica

Luciana Scotti¹ (PQ)*, Marcus Tullius Scotti³ (PG), Kerly Fernanda Mesquita Pasqualoto² (PQ), Elizabeth Igne Ferreira¹ (PQ). *luciana.scotti@gmail.com

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; ²Instituto de Química, UNICAMP; ³Instituto de Química, USP.

Palavras Chave: flavonóides, QSAR, GFA.

Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da tripanossomíase americana, conhecida como doença de Chagas, endêmica na América Latina. Os fármacos utilizados apresentam efeitos colaterais graves, a elucidação das características moleculares de flavonóides relacionadas à atividade antichagásica é de interesse fundamental. Este estudo investigou compostos derivados de flavonas, flavonóis, flavan-3-ol e isoflavonas com atividade antichagásica. Modelos de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) foram construídos e otimizados utilizando regressão de mínimos quadrados parciais (PLS, *partial least squares*) e algoritmo de aproximação da função genética (GFA, *genetic function approximation*).¹ Os modelos matemáticos gerados permitem relacionar as variáveis independentes (descritores) com a atividade biológica.

Resultados e Discussão

Um conjunto de 95 flavonóides e derivados foi selecionado da referência [2]. Os compostos foram ensaiados sob um mesmo protocolo farmacológico e a atividade antichagásica foi expressa em escala logarítmica (logaritmo negativo de IC₅₀ (µm/mL). As estruturas tridimensionais foram construídas utilizando como referência estruturas cristalografadas de flavonóides, cujas coordenadas foram depositadas no *Protein Data Bank* (PDB). (programa HyperChem 6.0). As cargas atômicas parciais dos compostos foram calculadas pelo método semi-empírico AM1. O programa MOLSIM 3.0 (The Chem21 Group, Inc.) foi utilizado para otimizar a geometria de todos os compostos e realizar simulações de dinâmica molecular [100.000 passos; 1fs cada passo; 310 K] para obter parâmetros termodinâmicos no estado não-ligado. Os confôrmeros de menor energia mínima foram selecionados e as contribuições de energia de solvatação e de ligação hidrogênio foram calculadas. Tais confôrmeros foram utilizados para calcular outros descritores, tais como: ClogP, calor de formação, momento de dipolo, E_{HOMO}, E_{LUMO}, polarizabilidade, relações superficiais hidrofílicas e hidrofóbicas, utilizando os programas HyperChem 6.0 e VolSurf+ for Windows.² As variáveis independentes calculadas (37) foram incluídas no processo de construção e otimização de modelos de QSAR-3D, empregando as

metodologias de PLS e GFA, acopladas no programa WOLF 5.5 (The Chem21 Group. Inc.). Os oito melhores modelos foram selecionados pelo programa e analisados considerando as medidas estatísticas q^2 , r^2 , LSE (*least square error*), LOF (*lack-of-fit*), além da matriz de correlação entre pares de resíduos dos melhores modelos e matriz de correlação de descritores do melhor modelo. O melhor modelo misto (linear e quadrático) (N = 85) obtido com o conjunto de treinamento, utilizando 90.000 operações genéticas probabilidade de mutação de 10 % e fator de ajuste de 0,2, apresentou as seguintes medidas estatísticas: $q = 0,75$ ($q^2 = 0,5$); $r = 0,81$ ($r^2 = 0,65$); LSE = 0,08; LOF = 0,10

$$\text{pIC}_{50} = 10,4256 + 0,000001(W1-1241)^2 + 0,074456 \cdot \text{EVDW} - 0,003204(\text{ESTRECH-16,18})^2 + 0,000317(E14+16,67)^2 + 0,313858 \cdot \text{LUMO} + 0,323100 \cdot \text{HOMO} - 0,020267(\mu_x - 0,97)^2 - 1,790335(IW1 - 0,186)^2$$

Os oito descritores contidos no modelo foram: as energias de orbitais moleculares HOMO e LUMO; as contribuições de energia de deformação axial, energia de van der Waals, energia de Lennard-Jones (tipo 1-4), os descritores W1 e IW1 resultantes do perfil misto molecular² e o momento de dipolo na coordenada X. Após investigação criteriosa, verificou-se que 70 % dos compostos se ajustaram satisfatoriamente ao modelo selecionado em relação à atividade antichagásica.

O conjunto de avaliação, formado por dez compostos, foi utilizado para verificar a capacidade de previsão externa do melhor modelo obtido pelo conjunto de treinamento (validação externa). O poder de previsão externa foi de 80%.

Conclusões

Os modelos gerados foram robustos e apresentaram boa capacidade de previsão interna e externa. Parâmetros termodinâmicos, eletrônicos e de solvatação são relevantes à atividade antichagásica de flavonóides e derivados.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Gabriele Cruciani, Universidade de Perugia (Itália), pela licença colaborativa do programa VolSurf+, ao The Chem21 Group, Inc pelas licenças dos programas MOLSIM 3.2 e WOLF 5.5 e à FAPESP pelo apoio financeiro.

¹ ROGERS D., HOPFINGER A.J., *J. Chem. Znf: Comput. Sci.* 1994,34, 854-866

² TASDEMIR et al ---- 2006 (*Antimicrobial agents and chemoterapy*, 50, 4)

³ CRUCIANI G., PASTOR M., GUBA W., *Eur. J. Pharm.. Sci.* 2000,11, S29-S39.