

Comparação efetiva na seleção de descritores com o emprego de rede neural 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, descritores moleculares, rede neural, antichagásicos.

Introdução

O *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da tripanossomíase americana, conhecida como doença de Chagas, endêmica na América Latina. Estima-se que o número de pessoas infectadas seja de 16 a 18 milhões, com mais de 100 milhões consideradas sob risco de infecção. Tendo em mente o grande comprometimento social que esta infecção causa e que o tratamento medicamentoso disponível é comprometido devido ao aparecimento de formas resistentes, além de apresentar efeitos colaterais graves, a elucidação das características moleculares de flavonóides relacionadas à atividade antichagásica é de interesse fundamental. Neste estudo investigaram-se compostos flavonóides e análogos, cujas geometrias foram previamente otimizadas, e, posteriormente, foram submetidas ao cálculo de descritores holísticos, seleção de descritores por algoritmo genético (GA-VSS) e comparação em mapas auto-organizáveis, comprovando a seleção dos descritores e ressaltando características moleculares importantes na atividade biológica.

Resultados e Discussão

Um conjunto de 105 flavonóides e derivados foi selecionado da referência [1]. O ensaio biológico foi conduzido sob mesmo protocolo farmacológico¹ e a atividade antichagásica foi expressa em unidades logarítmicas (logaritmo negativo do IC₅₀ (µm/mL).

As estruturas tridimensionais foram construídas utilizando como referência as geometrias de estruturas cristalografadas de flavonóides depositadas no PDB (*Protein Data Bank*), sob os códigos de entrada 2brt (2,20 Å), 1eyq (1,85 Å), 1cgk (1,84 Å), 1gp5 (2,20 Å), 1gp6 (1,75 Å), 1fm7 (2,30 Å), 1fm8 (2,30 Å) e 1jep (2,10 Å) (HyperChem 6.0). As geometrias dos compostos foram otimizadas por mecânica molecular (método MM+) e as cargas atômicas parciais foram calculadas pelo método semi-empírico AM1 (programa HyperChem 6.0). Posteriormente, foram calculados 1664 descritores holísticos (programa DRAGON PLUS 5.0). Tal procedimento permitiu a construção de mapa auto-organizável Kohonen (SOM),² utilizando o programa Toolbox 2.0 for Matlab 6.5. A seleção dos descritores foi realizada por regressão linear múltipla (RLM) com o algoritmo genético GA-VSS do programa MobyDigs

1.0, originando novo mapa Kohonen. O conjunto de treinamento (N = 95) mostrou 75,8% de capacidade de separação entre amostras ativas e 91,1% inativas. O conjunto de avaliação (N = 10) foi obtido por escolha aleatória e mostrou 75% de capacidade de previsão. Estes resultados confirmam a seleção efetiva de 8 descritores do DRAGON: IVDE, MATS2v, Mor20u, Mor16v, Mor19v, G2p, R6u e R4m+.

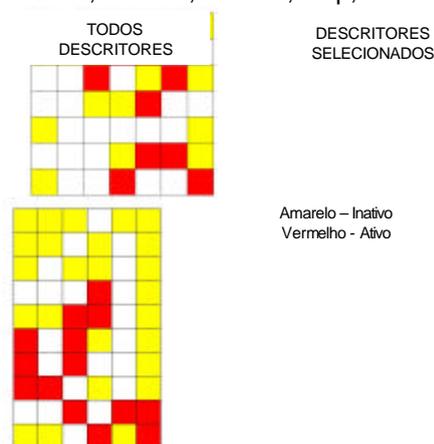


Figura 1. SOMs gerados para a série de flavonóides com atividade antichagásica, utilizando descritores moleculares.

IVDE fornece informações dos vértices, R4+ relaciona-se com as massas atômicas, G2p com a polarizabilidade. Os descritores MATS2v, Mor20u, Mor16v, Mor19v e R6u pertencem, respectivamente, aos blocos autocorrelação 2D, 3D-Morse e GETAWAY. Ressaltam características moleculares estéricas e relacionadas com o volume de van der Waals. Os descritores selecionados exibiram efetiva separação no mapa auto-organizável. Isto significa que 8 descritores de maior influência (DRAGON) para a atividade contra *T. cruzi* foram utilizados na formação do SOM, otimizando a pesquisa e comprovando a seleção dos 1664 descritores do DRAGON.

A influência de características estéricas associadas à contribuição de van der Waals é ressaltada em 5 dos 8 (64%) dos descritores holísticos selecionados.

Conclusões

A interpretação dos descritores nos leva concluir que o grupo farmacofórico favorável à atividade antichagásica deve apresentar estrutura com características estéricas e relacionadas ao volume de

van der Waals. Os resultados se mostraram favoráveis para *T. cruzi*, ocorrendo satisfatória separação entre ativos e inativos e incentiva maiores estudos no conjunto investigado contra *T. cruzi* (dados dos ensaios biológicos foram favoráveis).

Agradecimentos

À FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro.

1 - D. Tasdemir et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50, 4 (2006).

2 - D. Hwang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 83 (2006).