

Similaridade Eletrostática e Estrutural de Produtos Naturais com Atividade Contra *Trypanosoma cruzi*

Igor Muccilo Prokopczyk^{1*} (IC), Renato Ferreira de Freitas¹ (PG) e Carlos Alberto Montanari¹(PQ) e-mail: improkopczyk@iqsc.usp.br

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

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, ROCS, EON, Amastigota

Introdução

No mundo há cerca de 20 milhões de portadores da doença de Chagas desprovidos de qualquer medicamento eficaz para seu tratamento. Esta doença infecciosa, mórbida e mortal tem sido constantemente negligenciada e a busca por novos fármacos desenvolve-se muito lentamente. Por isso, esta comunicação tem o objetivo primeiro de oferecer uma nova contribuição para o avanço das pesquisas na área de cinetoplastídeos como organismos responsáveis pela doença de Chagas.

O método de similaridade química tem-se mostrado robusto na gênese planejada de fármacos. Tipicamente, pequenas coleções de moléculas são selecionadas a partir de coleções maiores baseadas em suas similaridades estruturais relativas a compostos de atividade conhecida¹.

Este trabalho apresenta um padrão de similaridade molecular entre compostos com atividade contra as diferentes formas parasitárias do *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Foi construída uma coleção virtual de 293 produtos naturais ativos contra pelo menos uma das formas parasitárias do *T. cruzi*: tripomastigota (209), epimastigota (63) e amastigota (21). As conformações de menor energia para cada membro da coleção foram geradas através do programa Omega². Os compostos mais e menos potentes em relação a cada forma parasitária do *T. cruzi* foram usados como referência. Os compostos ativos contra a forma amastigota foram denominados de *controle positivo* e os que eram ativos contra as outras duas formas foram rotulados de *controle negativo*. O mesmo procedimento foi usado na separação das outras duas formas. O programa ROCS (*Rapid Overlay of Chemical Structures*) foi usado para gerar e pontuar os alinhamentos de cada membro da coleção sobre as estruturas de referência. Os compostos foram pontuados usando a métrica de Tanimoto³. Partindo-se das estruturas previamente alinhadas pelo programa ROCS, a similaridade eletrostática da coleção foi calculada pelo programa EON usando as mesmas estruturas de referência⁴. O composto mais potente contra a forma amastigota do *T. cruzi* demonstrou conter os requisitos

estruturais mais eficientes na recuperação de outros membros da coleção de compostos. Considerando 2, 5 e 10% de toda a coleção, o programa ROCS foi capaz de recuperar 3, 6 e 11 compostos, respectivamente, dos 21 contidos no *controle positivo*.

A área sob a curva (AUC) é uma maneira prática de determinar o desempenho total do método. Os valores para as diferentes pontuações são 0,807 (forma), 0,699 (cor) e 0,799 (combinado), Figura 1. Usando as pontuações de “forma” ou “combinado” é possível identificar um composto do controle positivo em 8 de cada 10 testes. A similaridade eletrostática com pontuação de 0,584 também mostrou-se muito superior ao método aleatório de seleção.

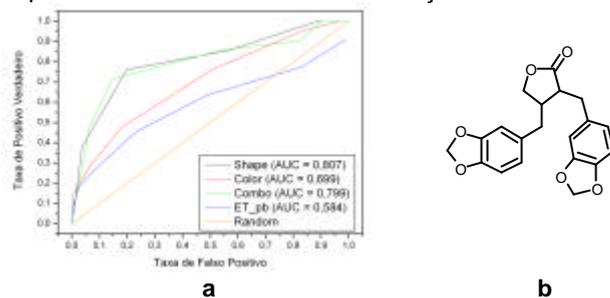


Figura 1. (a) Gráfico ROC da similaridade eletrostática e estrutural dos compostos ativos contra a forma amastigota usando como molécula de referência (b), a mais potente

Conclusões

A similaridade entre compostos que agem sobre a forma amastigota é maior que para os outros alvos. Considerando que a multiplicação do *T. cruzi* ocorre na forma amastigota, que cresce em vários tecidos celulares – especialmente musculares, o presente resultado sugere que a busca por compostos mais potentes pode ser realizada com base na similaridade química dos produtos naturais estudados.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e USP.

¹ Rush, T. S. 3rd; Grant, J. A.; Mosyak, L. e Nicholls, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*(5), 1489.

² OMEGA, v. 2.2.1; Openeye Scientific Software: Santa Fe, NM, **2007**.

³ ROCS, v. 2.3.1; Openeye Scientific Software: Santa Fe, NM, **2007**.

