

Modelo Farmacofórico 3D e Estudos de QSAR CoMFA de uma Série de Análogos da Isoniazida com Ação Tuberculostática

Carolina H. Andrade (PG),^{1*} Livia de B. Salum (PG),² Kerly F. M. Pasqualoto (PQ),³
Elizabeth I. Ferreira (PQ),¹ Adriano D. Andricopulo (PQ)²
*carolhorta@usp.br

¹LAPEN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – USP. ²LQMC, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural - CBME, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo. ³LQTA, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Palavras Chave: Tuberculose, Hidrazidas, Planejamento de Fármacos, Farmacóforos, QSAR 3D.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta um terço da população mundial, causando 2 milhões de mortes a cada ano.¹ O aumento da proliferação de cepas multi-resistentes à isoniazida (INH), fármaco de primeira escolha no tratamento da TB, e a outros agentes anti-TB utilizados na terapêutica, torna essencial a pesquisa por novos compostos bioativos. Dentre as técnicas computacionais avançadas que estão integradas ao processo de planejamento de fármacos, destacam-se a modelagem molecular, geração de modelos farmacofóricos e os estudos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR). Um aspecto crucial nos estudos de QSAR 3D é a obtenção de um alinhamento molecular comum para o conjunto treinamento de compostos. No presente trabalho, descrevemos a geração de um modelo farmacofórico 3D baseado em uma série de hidrazidas que compartilham o mesmo modo de ação,² além de estudos de QSAR para esta série empregando o método CoMFA (Análise Comparativa dos Campos Moleculares).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado na modelagem de QSAR 3D consiste de 102 hidrazidas, incluindo o fármaco INH, associadas aos correspondentes valores de concentração inibitória mínima (MIC), que variam entre 0,027 e 4.170 µM, (um fator de potência de 150.000 vezes). Todas as estruturas tridimensionais foram criadas e otimizadas utilizando o pacote SYBYL 7.3. As moléculas de maior potência foram selecionadas para a geração do modelo farmacofórico (Figura 1), utilizando o programa Galahad³. A construção farmacofórica foi utilizada para o alinhamento estrutural do conjunto de dados. Os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando-se como carga de prova um átomo de carbono sp³ com carga +1. Os modelos foram desenvolvidos empregando-se um conjunto treinamento de 82 moléculas. A Tabela 1 apresenta

os resultados estatísticos obtidos para o melhor modelo de CoMFA gerado.

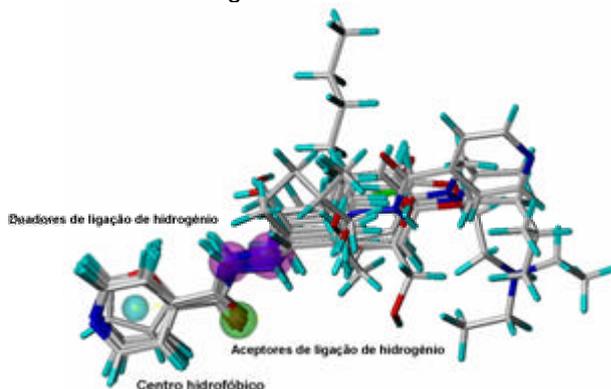


Figura 1. Construção farmacofórica proposta e utilizada para o alinhamento molecular do conjunto de dados.

Tabela 1. Parâmetros estatísticos CoMFA.

q^2	NC	r^2	SEE
0,74	5	0,92	0,39

A validação externa do modelo foi possível com a utilização de um conjunto teste de 20 moléculas que não pertenciam ao conjunto treinamento. O modelo apresentou alta capacidade preditiva ($r^2_{pred} = 0,88$).

Conclusões

O uso do algoritmo genético sofisticado do Galahad, que considera fatores de energia, similaridade estérea e sobreposições farmacofóricas, entre outros fatores conformacionais como flexibilidade e configuração, proporcionou a geração de um modelo farmacofórico de ótima qualidade para estudos de QSAR. O modelo de QSAR 3D CoMFA gerado neste trabalho possui boa consistência interna e alto poder preditivo, podendo ser útil no planejamento de novos candidatos a tuberculostáticos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ Dye, C. *Lancet*, **2006**, 367, 938.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² Bernstein, J.; Jambor, W.P.; Lott, W.A.; Steinberg, B.A.; Yale, H.L. *Am. Rev. Tuberc.* **1953**, *67*, 354.

³ Richmond, N.J.; Abrams, C.A.; Wolohan, P.R.; Abrahamian, E.; Willett, P.; Clark, R.D. *J Comput Aided Mol Des.* **2006**, *20*, 567.