

Análise de QSAR-3D empregando GFA/PLS em produtos naturais inibidores da NADH-oxidase, visando atividade antichagásica

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

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; ² Instituto de Química, UNICAMP; ³UFPB-Rio Tinto.

Palavras Chave: produtos naturais, NADH-oxidase, QSAR, GFA.

Introdução

Os regimes convencionais de tratamento da Doença de Chagas baseiam-se em poucos e não completamente eficazes quimioterápicos. Considerando as observações resultantes de um conjunto de flavonóides e análogos investigados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, associadas às informações extraídas de estudos publicados que relacionam estrutura química e atividade biológica (SAR), assumiu-se a hipótese de que o mecanismo de ação destes compostos naturais no tratamento desta doença pode envolver processo de inibição enzimática mitocondrial da NADH-oxidase do parasita. 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 inibitória da NADH-oxidase, visando a aplicabilidade de produtos naturais no tratamento quimioterápico contra a doença de Chagas.

Resultados e Discussão

A série de treinamento foi formada por trinta compostos e o conjunto de avaliação por oito ligantes, selecionados da literatura². Todos os compostos foram submetidos ao mesmo ensaio de inibição enzimática (NADH-oxidase). Os modelos tridimensionais dos ligantes foram construídos considerando as coordenadas cartesianas das seguintes estruturas cristalográficas depositadas no *Protein Data Bank* (PDB). As cargas atômicas parciais foram calculadas pelo método semi-empírico AM1 (HyperChem 6.0). O programa MOLSIM 3.2 (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; 303 K] para obter parâmetros termodinâmicos no estado não-ligado. Os conformeros de menor energia mínima foram selecionados. Posteriormente os compostos foram submetidos ao cálculo *ab initio* 6-31G*. Tais conformeros foram utilizados para calcular outros descritores, utilizando os programas HyperChem 6.0 e VolSurf+ for Windows. As variáveis independentes calculadas (18) 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.).

Tabela I. Índices estatísticos do melhor modelo.

q^2	r^2	LSE	LOF	N° de outliers
0,73	0,87	0,13	0,04	0

IC₅₀=9,837295+ 0,096293D8 -
0.091508μZ+0,000463Hbind+ 1,231276IW1 -
1,966567CH5

Os cinco descritores selecionados pelo modelo foram: D8 e IW1, que contribuem positivamente e ressaltam as características hidrofóbicas moleculares. A contribuição dipolar do eixo Z nos leva a crer ser desfavorável e a contribuição da carga de um átomo de carbono selecionado por nós (CH5) foi negativa. Isso porque o átomo escolhido pertence a uma região molecular de baixa densidade eletrônica (presença de lóbulos de LUMO). Hbind (*binding energy*) calculado pela constante de Hückel pelo programa Hyperchem. O conjunto de avaliação, formado por oito 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 75%.

Conclusões

Observamos que a variável Hbind foi bastante significativa na separação dos compostos ativos e inativos; e a importância de características hidrofóbicas no conjunto investigado.

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. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 854.

²Hodnick et al., *Biochem. Pharm.* **1987**, *36*,2873 **1994**, *47*,573; Bohmont et al., *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*,427; Betancur-Galvis et al., *J. Ethnopharm.* **2003**, *85*,279; *Plant. Med.*, **2003**, *69*,177.