

Estudos de QSAR 2D para um conjunto de inibidores de farnesiltransferase de *Plasmodium falciparum* (PfPFT)

Humberto Fonseca de Freitas^{1*} (PG), Marcelo Santos Castilho¹ (PQ)

1- LaBiMM – Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia – UFBA, Salvador-Ba, Brasil.

Palavras Chave: QSAR 2D, inibidores, farnesiltransferase, *Plasmodium falciparum*.

Introdução

A Malária é a causa de 300 a 500 milhões de casos clínicos e cerca de 3 milhões de mortes por ano em todo o mundo¹ tendo o *Plasmodium falciparum* como responsável pela grande maioria das mortes.² A expansão global da doença está relacionada à falhas no tratamento e aparecimento de resistência.³ Nesse contexto, inibidores de farnesil-transferase (PFTI) tem sido considerados como potenciais fármacos para o combate de *P. falciparum*.⁴ Dando continuidade aos estudos quimiométricos realizados para uma série diversa de PFTIs frente a cepa 3D7 (suscetível a cloroquina),⁵ este estudo descreve a análise quimiométrica do mesmo conjunto de inibidores, utilizando, agora, valores de pED₅₀ da cepa KI (resistente a cloroquina).

Resultados e Discussão

Neste trabalho foi utilizado um conjunto de 114 inibidores de farnesiltransferase de *P. falciparum*^{4,6-7} (PfPFTIs) (Figura 1) cuja potência está distribuída entre 5nM e 2750nM.

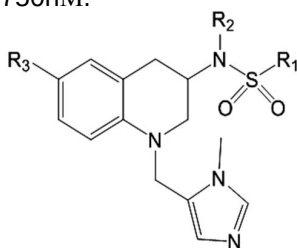


Figura 1. Estrutura representativa do conjunto de inibidores.

O conjunto de inibidores, divididos em grupo treino (81 moléculas) e grupo teste (33 moléculas) para fins de validação externa, foram representados através de descritores 2D, calculados no programa DRAGON 5.5. Após eliminação dos descritores com pouca informação, baixa variância e elevada inter-correlação (>0,97) utilizou-se o programa BUILDQSAR para gerar, através de algoritmo genético, modelos de regressão linear múltipla com até 5 descritores. Os 42 descritores, presentes nos modelos com $r^2 > 0,50$, foram agrupados, autoescalados e utilizados em análises de mínimos quadrados parciais (PLS), disponíveis no programa PIROUETTE 4.0. O melhor modelo de PLS apresentou bom ajuste interno ($r^2=0.78$ e $q^2(LOO)=0.75$ com 2 PCs) e capacidade preditiva ($r^2_{pred}=0.76$) (figura 2).

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

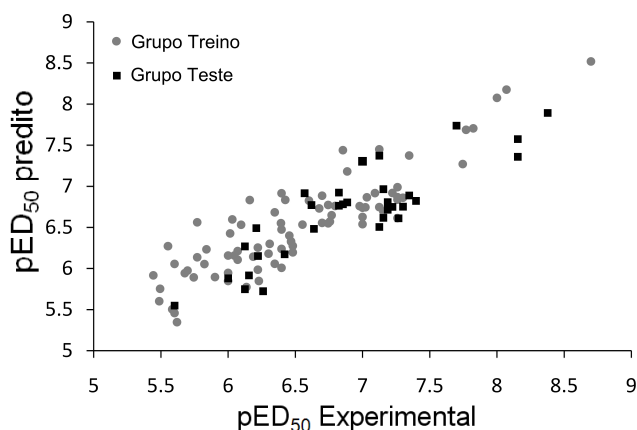


Figura 2. Gráfico de valores de pED₅₀ preditos versus experimentais.

A interpretação do modelo de QSAR, através da análise do vetor de regressão, mostrou que BELp2 (polarizabilidade atômica) e C-033 (fragmento centrado no átomo) possuem grande influência na potência dos inibidores. Vale a pena destacar que a ramificação dos inibidores, representada pelo descritor LP1, é mais importante para inibição da cepa 3D7 do que a cepa KI, sugerindo que o sítio de interação desses inibidores em PfPFT de 3D7 apresenta maiores restrições estéricas do que o sítio correspondente na cepa KI.

Conclusões

A boa qualidade dos dados estatísticos, aliada a interpretação dos descritores, indica que o modelo de QSAR descrito nesse trabalho pode ser útil no planejamento de inibidores de PfPFT, ativos contra a cepa KI, resistente à cloroquina.

Agradecimentos

FAPESB; CNPQ

¹ Jana, S.; et al *Int. J. Antimic. Agents*. v. 30. p. 4-10, 2007.

² Snow, R.W. et al *Nat*. v. 434. p. 214-217, 2005.

³ Hyde, J.E. *FEBS J*. v. 274. p. 4688-4698, 2007.

⁴ Nallan, L. et al. *J. Med. Chem.* v. 48. p.3704 – 3713, 2005.

⁵ Freitas, H. F.; Castilho, M. S. 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry – *BrazMedChem* 2008.

⁶ Glenn, M. P. et al. *J. Med. Chem.* v.49. p. 5710 – 5727, 2006.

⁷ Bendale, P. et al. *J. Med. Chem.* v. 50. p. 4585 – 4605, 2007.