Estudo de Relações Estrutura-Atividade Quantitativas de uma Série de Inibidores da Cruzaína utilizando Modelagem Molecular, CoMFA e CoMSIA

Gustavo H. G. Trossini[1]* (PQ), Rafael V. C. Guido[2] (PQ), Glaucius Oliva[2] (PQ), Elizabeth I. Ferreira[1] (PQ), Adriano D. Andricopulo[2] (PQ)
***trossini@usp.br**

[1]*LAPEN, FCF, Universidade de São Paulo.* [2]*LQMC, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.*

Palavras Chave: *cruzaína, planejamento de fármacos, QSAR 3D, CoMFA e CoMSIA.*

Introdução

A doença de Chagas, parasitose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, se apresenta como um dos problemas médico-sanitários mais importantes na América Latina. O arsenal terapêutico disponível é composto apenas por dois fármacos, ambos com baixa eficácia, graves efeitos colaterais e inativos na fase crônica da doença, sendo urgente a busca de novos fármacos contra a parasitose[1]. A cruzaína, principal cisteíno-protease do *T. cruzi* em razão de seu papel central em diversos processos bioquímicos no parasita, é considerada um alvo molecular atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos contra a doença[2]. Neste contexto, métodos em quimioinformática têm sido amplamente utilizados para a descoberta e otimização de novas moléculas bioativas. No presente trabalho, realizou-se estudo de relações quantitativas entre a estrutura química e atividade biológica (QSAR) em uma série de inibidores da cruzaína derivados de (tio)semicarbazona[3]. Os estudos envolveram a integração de métodos computacionais (*docking* molecular e QSAR 3D) para a construção dos modelos úteis no planejamento de novos inibidores desta enzima.

Resultados e Discussão

Um conjunto de dados contendo 55 derivados de (tio)semicarbazonas inibidores da cruzaína (Fig. 1) foi dividido em série treinamento (45 compostos) e série teste (10 compostos) para e realização dos estudos[4].

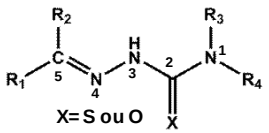

Figura 1. Estrutura geral das (tio)semicarbazonas.

Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de QSAR CoMFA e CoMSIA disponível na plataforma Sybyl 8.0 (Tripos Inc, USA). O conjunto de dados foi estruturalmente alinhado com o auxílio do programa de *docking* molecular FlexX (BioSolveIT GmbH–Germany) no sítio de ligação da cruzaína (PDB ID 1ME4). Os valores de pIC_{50} (-log IC_{50}) foram empregados como variável dependente na modelagem de QSAR. Os melhores modelos gerados apresentaram resultados estatísticos significativos (CoMFA, r^2 = 0,96 e q^2 = 0,78; CoMSIA, r^2 = 0,91 e q^2 = 0,73). A capacidade preditiva (validação externa) foi avaliada por meio da predição do valor de pIC_{50} dos compostos da série teste, os quais não foram considerados durante a fase de construção dos modelos. Os resultados indicam que os modelos apresentam bom poder de predição (CoMFA r^2_{pred} = 0,81; CoMSIA r^2_{pred} = 0,79) (Fig. 1).

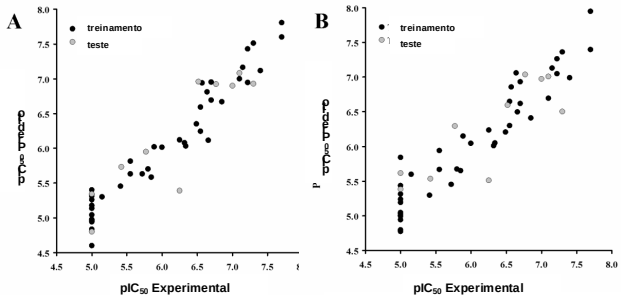

Figura 2. Valores de pIC_{50} experimental X predito para a série teste e treinamento de inibidores da cruzaína.

Os mapas de contribuição eletrostática, estérica e hidrofóbica se mostraram complementares ao sítio de ligação da cruzaína e indicam as regiões ao redor da molécula do inibidor as quais podem ser exploradas para otimização da propriedade biológica. Assim sendo, substituintes volumosos no carbono C5, e eletronegativos no N3 são favoráveis para o aumento da capacidade inibitória. Os compostos mais potentes apresentam, ainda, substituintes etila em R2 e os mapas de contribuição estérica indicam positiva a presença de grupos volumosos ao redor desses substituintes.

Conclusões

Os modelos de QSAR 3D, CoMFA e CoMSIA obtidos se mostraram robustos e com bom poder preditivo. A integração de métodos computacionais mostrou-se útil para a identificação das características químicas e estruturais responsáveis pela inibição da cruzaína. Com base nestes resultados, podem-se sintetizar novos derivados e avaliar sua capacidade inibitória frente à cruzaína.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

[1]WHO, http://www.who.mt/ctd/html/chagdts/html, **2004**.
[2]Cazullo, Stoka, Turk, Curr. Pharm. Des. **2001**, *12*, 143.
[3]Guido, Oliva, Andricopulo, Curr. Med. Chem., **2008,** *15*, 37.
[4]Guido *et al.*, J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2008**, *23*, 964.