

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

Humberto Fonseca de Freitas (PG)^{1*} Marcelo Santos Castilho (PQ)¹.

*humbarato@gmail.com

1- Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBiMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) – Salvador, Bahia;

Palavras Chave: HQSAR, inibidores, farnesiltransferase, *Plasmodium falciparum*.

Introdução

A Malária, causada principalmente pelo *P. falciparum*, afeta aproximadamente 500 milhões de pessoas, das quais cerca de 3 milhões morrem anualmente.¹ Um dos principais problemas para o tratamento da malária é o aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis.² Inibidores da enzima PfPFT são ativos contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, sugerindo que essa classe de moléculas pode ser útil no combate a malária. Visando contribuir para o entendimento das relações entre a estrutura química e a atividade biológica desses inibidores. Esse trabalho descreve o desenvolvimento de modelos de Holograma QSAR (HQSAR) para um conjunto de 114 inibidores de PfPFT (Figura 1) previamente descritos,^{3,4,5} cuja potência (ED₅₀) está distribuída entre 5nM e 2750nM.

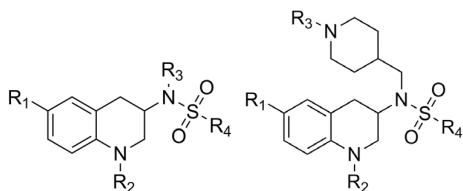


Figura 1. Estruturas representativas do conjunto de inibidores.

Resultados e Discussão

Os inibidores foram divididos em grupo treino (84 moléculas) e grupo teste (29 moléculas) para fins de validação externa e seus valores de pED₅₀ (-log ED₅₀) utilizados como variável dependente dos modelos de HQSAR, ao passo que hologramas foram usados como variáveis independentes. Durante o desenvolvimento dos modelos de HQSAR, a influência da distinção do fragmento (DF), tamanho do fragmento (TF) e comprimento do holograma (CH) sobre os valores estatísticos dos modelos foram investigados (Tabela 1). Em geral, a adição de átomos de hidrogênio (H) na distinção de fragmento prejudica a qualidade do modelo, enquanto que a inclusão de quiralidade (Ch) resulta em melhora no modelo. De forma semelhante, a redução no tamanho do fragmento dá origem a modelos com parâmetros estatísticos otimizados. Além de boa consistência interna, o melhor modelo de HQSAR (A/B/Ch, TF 3-6), também apresenta bom poder preditivo ($r^2_{pred}=0,77$).

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Modelos de HQSAR

DF	q^2	r^2	CH	PC	TF
A/B/C	0.58	0.77	307	3	4-7
A/B/C/H	0.58	0.75	97	4	4-7
A/B/C/H/Ch	0.58	0.76	97	4	4-7
A/B/C/H/Ch/DA	0.51	0.75	97	4	4-7
A/B/Ch	0.62	0.79	59	4	4-7
A/C/Ch	0.62	0.75	61	3	4-7
A/B/Ch	0.71	0.83	97	4	2-5
A/B/Ch*	0.72	0.82	97	3	3-6
A/B/Ch	0.56	0.72	401	3	5-8
A/B/Ch	0.54	0.69	83	3	6-9

* Melhor modelo de HQSAR

Esses dados sugerem que a atividade biológica desses inibidores está diretamente associada com os hologramas moléculas calculados. Dessa forma, pode-se utilizar o modelo de HQSAR para identificar quais fragmentos contribuem positivamente ou negativamente para a inibição de PfPFT (Figura 2)

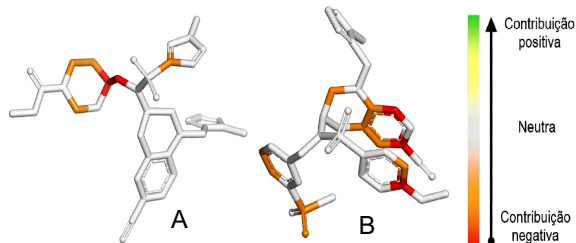


Figura 2. Mapas de contribuição para dois inibidores de PfPFT (A- ED₅₀=9 nM, B- ED₅₀=185 nM) segundo o melhor modelo de HQSAR.

Conclusões

De acordo com o modelo de HQSAR, existem fragmentos com contribuições negativas, mesmo em compostos com elevada potência (Figura 2) sugerindo que inibidores ainda mais potentes podem ser desenvolvidos, especialmente se as informações oriundas do modelo de HQSAR aqui apresentado forem levadas em consideração.

Agradecimentos

FAPESB, CPPq

¹ Jana, S.; e cols. *Int. J. Antimic. Agents*. **2007**, 30, 4.

² Hyde J.E. *FEBS J.* **2007**, 274, 4688.

³ Nallan, L.; e cols. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3704.

⁴ Glenn, M. P.; e cols. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5710.

⁵ Bendale, P.; e cols. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4585.