

Estudos de Holograma QSAR de uma Série de Derivados Imidazólicos e Triazólicos com Potente Atividade Antimalárica

Evandro J. Mulinari (IC),¹ Fernando V. Maluf (PG),¹ Célia R. S. Garcia (PQ),²
 Glaucius Oliva (PQ),¹ Rafael V. C. Guido (PQ)^{1*}

*rvcguido@ifsc.usp.br

¹Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos, IFSC – USP; ²Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, IB – USP
 Palavras Chave: malária, inibidor, HQSAR, Imidazol, Triazol

Introdução

A malária é uma doença parasitária que afeta milhões de pessoas no mundo, especialmente em regiões mais pobres.¹ O *Plasmodium falciparum* é o agente etiológico da forma mais severa dessa parasitose, sendo o problema agravado pelo surgimento de casos de resistência aos fármacos disponíveis para o controle e tratamento. Nesse cenário, torna-se de extrema importância o planejamento e desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos mais eficazes para o tratamento da malária.² Os derivados imidazólicos e triazólicos apresentam significativa atividade inibitória em cultura de *P. falciparum*.³ Nesse trabalho, estudos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR) foram conduzidos, empregando-se o método holograma QSAR (HQSAR),⁴ com o objetivo de explorar as bases moleculares responsáveis pela atividade antimalárica dos derivados imidazólicos e triazólicos.

Resultados e Discussão

O conjunto de dados utilizado nos estudos de QSAR consistiu em 32 derivados imidazólicos e triazólicos com significativa atividade antimalárica. A propriedade biológica considerada foi a potência de inibição, expressa pelo valor de IC₅₀ (concentração de inibidor requerida para reduzir em 50% a taxa de crescimento de culturas de *P. falciparum*) que variou nesse conjunto por um fator de, aproximadamente, 30.000. Os valores de IC₅₀ foram convertidos em pIC₅₀ (-log IC₅₀) e empregados como variável dependente na modelagem de QSAR. Os modelos de HQSAR foram desenvolvidos empregando-se o módulo disponível na plataforma SYBYL 8.0 (Tripos Inc., USA). O melhor modelo de HQSAR ($q^2 = 0,76$; $r^2 = 0,93$) foi gerado com distinção de fragmentos: átomo, ligação e hidrogênio, com tamanho de fragmento 4–7 átomos (Tabela 1).

Tabela 1. Influência do tipo de fragmento usando o valor padrão do tamanho de fragmento (4-7).

Tipo de Fragmento	Parâmetros Estatísticos			
	q^2	r^2	SEE	PC
Átomo/Ligação ^a	0,46	0,62	0,52	4
Conectividade	0,56	0,81	0,40	4
Hidrogênio	0,76	0,93	0,18	4
Doador/Aceptor	0,69	0,90	0,25	4

^aUsado em todos os casos. SEE = erro padrão da correlação; PC = componentes principais.

A estabilidade (validação interna) do melhor modelo foi avaliada aplicando-se os métodos *leave-one-out* (LOO) e *leave-many-out* (LMO) com 5 e 10 grupos de moléculas (LMO₅ e LMO₁₀, respectivamente). A capacidade preditiva (validação externa) do melhor modelo construído foi avaliada através da predição da potência inibitória de um conjunto teste de 7 inibidores que não foram considerados durante a etapa de treinamento do modelo. Os resultados do processo de validação indicam que o modelo apresenta alta estabilidade e consistência interna ($q^2_{LMO5} = 0,74 \pm 0,02$ e $q^2_{LMO10} = 0,75 \pm 0,01$), além disso, o modelo possui elevada capacidade de predição ($r^2_{pred} = 0,75$). A Figura 1 mostra os mapas de contribuição de HQSAR para o inibidor mais potente do conjunto. As contribuições positivas para a potência inibitória são representadas pelas cores amarela e verde. A cor cinza define as regiões neutras.

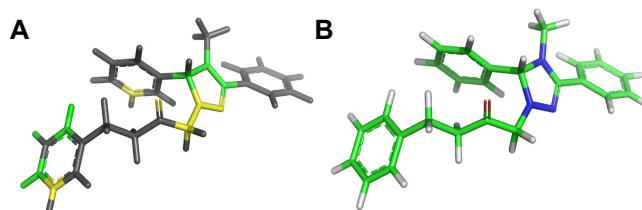


Figura 1. (A) Mapa de contribuição de HQSAR para o composto mais potente da série (IC₅₀ = 100 nM). (B) Representação 3D desse composto colorido de acordo com o tipo de átomo: C = verde; N = azul; O = vermelho; H = branco.

A análise do mapa de contribuição de HQSAR indicou que o anel triazólico e o substituinte 4-fenilbutanona apresentam contribuições favoráveis para o aumento da potência inibitória dessa série.

Conclusões

No estudo realizado, após as etapas de otimização, foi obtido um modelo HQSAR robusto que apresenta um bom poder de predição, com parâmetros estatísticos bastante razoáveis, indicativos da qualidade do modelo construído. Esse modelo combinado com síntese orgânica planejada e ensaios biológicos padronizados é útil para o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

1. Snow R.W., *et al.* The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* **2005**, *434*, 214-271.
2. Guido R.V.C & Oliva G. Structure-based drug discovery for tropical diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 824-843.
3. Vlahakis J.Z. *et al.*, Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6184-6196.
4. Salum L.B. & Andricopulo A.D. Fragment-based QSAR strategies in drug design. *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, *5*, 405-412.