

Estudos de QSAR-3D associado à metodologia PLS em derivados de compostos 2-amino-tiofênicos com atividade contra *Candida krusei*.

Luciana Scotti (PQ)^{1*}, Marcus Tullius Scotti (PQ)², Edeltrudes de Oliveira Lima (PQ)³, Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (PQ)⁴, Marcelo Sobral da Silva (PQ)¹, luciana.scotti@gmail.com

1 – Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Campus I;

2 – Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Campus IV;

3 - Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas;

4 – Universidade Estadual da Paraíba, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas Bioativas

Palavras Chave: PLS, *Candida krusei*, QSAR-3D.

Introdução

Tendo em mente o aumento da incidência de infecções fúngicas sistêmicas nas últimas décadas, o aumento da taxa de mortalidade causada por estas infecções oportunistas e que o tratamento medicamentoso disponível é comprometido devido ao aparecimento de formas resistentes; a elucidação das características moleculares de derivados 2-amino-tiofênicos relacionados à atividade antifúngica é de interesse fundamental. Soma-se a esse fato, a importância de se utilizar novos fármacos no tratamento destas infecções. Assim, este estudo pretendeu buscar informações para determinar o grupo farmacofórico destes compostos heterocíclicos, utilizando análise de QSAR e a metodologia quimiométrica *partial least squares regression (PLS)*.

Resultados e Discussão

Derivados de compostos 2-amino-tiofênicos tiveram sua atividade antifúngica determinada experimentalmente contra o agente infeccioso: *Candida krusei* e expressa na Mínima Concentração Fungicida (MCF). A série estudada foi composta por vinte (20) compostos derivados do 2-amino-tiofênico. As moléculas foram desenhadas no programa HyperChem 8.0 e as geometrias otimizadas utilizando-se campo de força de mecânica molecular MM+ e o método semi-empírico AM1 (Austin Model 1)¹. As estruturas otimizadas das espécies foram submetidas à análise conformacional, usando-se o método randômico. O confômero de energia mínima foi selecionado e importado no programa Pentacle para análise PLS. O mesmo confômero de energia mínima foi exportado para o programa Dragon 5.4. A seleção dos descritores foi realizada por regressão linear múltipla (RLM) com o algoritmo genético GA-VSS do programa MobyDigs 1.1. O melhor modelo:

$$-\log(\text{MFC}) = + 15,99 (\pm 5,34) \text{H7m} - 47,48 (\pm 19,81) \text{R4u}^+ + 141,78 (\pm 36,53) \text{R7u}^+ + 44,17 (\pm 17,80) \text{R3v}^+ - 1,73 (\pm 1,37)$$

$$(n=20; \quad r^2=0,87; \quad s=0,32; \quad F=26,04; \quad Q_{cv}^2=0,78; \quad S_{\text{PRESS}}=0,36)$$

Os descritores H7m esta relacionado a chance de interação entre os átomos com distância topológica 7. R4u⁺, R7u⁺ e R3v⁺ estão relacionados as contribuições estéricas máximas para a forma da molécula dos átomos com distância topológica 4, 7 e 3 respectivamente. Estes descritores tem maiores valores, quanto maior a influência na forma da molécula e quanto menor a distância geométrica entre eles. A interpretação foi associada ao estudo quimiométrico PLS empregando o programa Pentacle v.1.05², ressaltando características semelhantes importantes para a atividade. O programa Pentacle é baseado no livre alinhamento para o cálculo dos descritores GRid-INdependent ou GRIND. O melhor modelo foi obtido, após seleção dos descritores utilizando CLACC algoritmo, com três variáveis latentes e 158 originais, com $q_{cv}^2=0.72$ (leave-one-out), e $r^2=0.96$, apresentando índices que codificam características físico-químicas principalmente estéricas, semelhante ao modelo RLM. Foi verificado que os descritores mais relevantes no modelo PLS, estão relacionados a sonda denominada TIP, que descrevem a forma baseados na curvatura local da superfície molecular. Tal informação também foi extraída do RLM, onde as variáveis do melhor modelo ressaltam a forma e características estéricas.

Conclusões

Esse trabalho associou a análise de QSAR-3D com a metodologia quimiométrica. A forma molecular e as propriedades estéricas foram ressaltadas, parecendo comprometer a atividade dos compostos derivados do 2-amino-tiofênicos contra a *Candida krusei*.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro do CNPq.

¹ COHEN, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.361.

² PASTOR, M.; CRUCIANI, G.; MCLAY, I.; PICKETT, S.; CLEMENTI, S., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3233.