

# Estudo das Relações Quantitativas entre Estrutura e Atividade para uma Série de Inibidores da ECA2

Danielle da Costa Silva<sup>1\*</sup> (PG), Káthia Maria Honório<sup>1,2</sup> (PQ) \*[danielle.silva@ufabc.edu.br](mailto:danielle.silva@ufabc.edu.br)

<sup>1</sup>Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) - UFABC, <sup>2</sup>Escola das Artes, Ciências e Humanidades - USP

Palavras Chave: ECA2, substâncias bioativas, HQSAR.

## Introdução

Recentemente, um novo membro do sistema - renina - angiotensina (RAS), uma monocarboxiletopeptidase da família M2 da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), foi identificado. A ECA2 tem sido relacionada a doenças cardiovasculares, doenças renais, obesidade e doenças pulmonares<sup>1</sup>. Novas formas de tratamento podem surgir a partir de pesquisas sobre a ECA2. O estudo de Holograma QSAR (HQSAR) é uma técnica em Química Medicinal que vem sendo muito utilizada com o intuito de obter modelos preditivos para uma variedade de aplicações. HQSAR usa hologramas moleculares oriundos de fragmentação molecular 2D. Uma das vantagens desta técnica é que quando comparada com os modelos gerados por técnicas de QSAR 3D (CoMFA e CoMSIA, por exemplo), a técnicas de HQSAR não requer alinhamento tridimensional, nem a geração de conformações bioativas. Desta forma, este trabalho descreve a criação de modelos de HQSAR usando um conjunto de tióis, baseados em modificações no subsítio P<sup>1</sup> e S<sup>1</sup>, como potentes inibidores da ECA2<sup>1,2</sup>.

## Resultados e Discussão

O conjunto de dados para o estudo de QSAR 2D (HQSAR) consiste de 35 compostos inibidores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2)<sup>1,2</sup>, associados com os correspondentes valores de K<sub>i</sub> que variam entre 0,85 e 2300 nM. Os modelos foram desenvolvidos empregando o módulo HQSAR disponível no pacote computacional SYBYL8.1 (Tripos Inc. USA). Os valores de K<sub>i</sub> foram convertidos para o correspondente valor de pK<sub>i</sub> (-logK<sub>i</sub>) e usados como variáveis dependentes nas análises de QSAR. A geração dos fragmentos moleculares foi realizada a partir de várias combinações que foram testadas no processo de otimização do modelo de HQSAR. Alguns parâmetros que foram variados foram: distinção de fragmentos, tamanho do fragmento (2-5 a 7-10) e comprimento do holograma molecular (53-401). A Tabela 1 apresenta os principais resultados de alguns modelos obtidos.

Tabela 1. Parâmetros estatísticos para os modelos HQSAR

Distinção de Fragmentos	q <sup>2</sup>	r <sup>2</sup> (SD)	PCs
A/B/H/DA	0,76	0,94 (0,27)	5
A/B/C/H/DA	0,78	0,94 (0,28)	6
<b>A/B/C/H</b>	<b>0,81</b>	<b>0,93 (0,29)</b>	<b>5</b>

\*(A) Átomos, (B) ligações, (C) conectividade, (H) hidrogênio, (DA) doador-aceptor, (PCs) número de componentes principais.

O melhor modelo foi gerado utilizando A/B/C/H como distinção de fragmento e tamanho padrão de fragmento (4-7). Os parâmetros estatísticos obtidos foram q<sup>2</sup> = 0,81 e r<sup>2</sup> = 0,93. O melhor comprimento para o holograma molecular foi 53. Uma validação externa do modelo foi realizada a partir de um conjunto-teste contendo 7 compostos, os quais não pertenciam ao conjunto treinamento. Os resultados da validação externa apresentaram boa concordância entre os valores preditos e experimentais, indicando a confiabilidade do modelo obtido. A Figura 1 apresenta o mapa de contribuição HQSAR para o composto que apresenta maior afinidade.

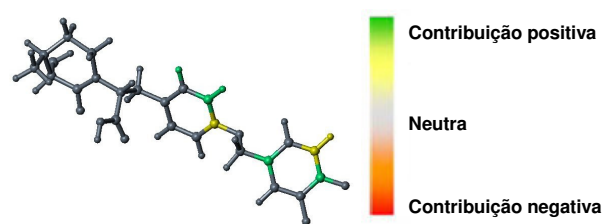


Figura 1. Mapa de contribuição HQSAR.

## Conclusões

O modelo HQSAR obtido apresenta bons resultados estatísticos e boa capacidade preditiva. Sendo assim, esse modelo pode ser considerado uma ferramenta valiosa no planejamento de novas substâncias bioativas inibidoras da ECA2.

## Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES e UFABC.

<sup>1</sup>Deaton, D. N.; Graham K. P.; Gross, J. W.; Miller, A. B. *Bioorganic & Med. Chemistry Letters*, **2008**, *18*, 1681.

<sup>2</sup>Deaton, D. N.; Gao, E. N.; Graham, K. P.; Gross, J. W.; Miller, A. B.; Strelow, J. M., *Bioorganic & Med. Chemistry Letters*, **2008**, *18*, 732.