

Estudos de QSAR 2D para um conjunto inédito de derivados imidazólicos ativos contra *Trypanosoma cruzi*

Jônathas G. Andrade (IC)^{1*}, Francielle M. Melo (PG)¹, Michael H. Gelb (PQ)², Marcelo S. Castilho (PQ)¹

jonathas@hotmail.com

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

2- University of Washington, Seattle, USA

Palavras Chave: Lanosterol 14- α -desmetilase, *Trypanosoma cruzi*, imidazóis, QSAR 2D.

Introdução

Embora existam fármacos disponíveis para o tratamento da fase aguda da doença de Chagas, não existem alternativas terapêuticas eficientes para o tratamento da fase crônica, que acomete de 8 a 15 milhões de indivíduos na América Latina.¹ Entretanto, derivados azólicos que inibem a enzima lanosterol 14 α -desmetilase mostraram-se ativos contra a forma amastigota do parasita (fase crônica) em estudos (pré-)clínicos.^{2,3} A fim de contribuir para o desenvolvimento dessa nova classe de anti-chagásicos modelos de QSAR 2D foram desenvolvidos para uma série inédita de 40 derivados imidazólicos (Figura 1) ativos contra *T. cruzi*, cujo EC₅₀ varia de 10000 nM a 12 nM.

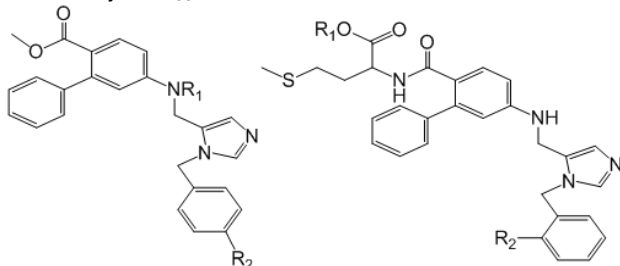


Figura 1: Estruturas representativas dos derivados imidazólicos.

Resultados e Discussão

Os derivados imidazólicos, divididos em grupo treino (30) e grupo teste (10), para fins de validação externa, foram desenhados em formato 3D e otimizados pelo método semi-empírico (PM3) usando a plataforma SYBYLX 1.1. A seguir, 248 descritores 2D, calculados com auxílio do programa DRAGON 5.5, foram utilizados para construir modelos preliminares de QSAR com até 4 variáveis, através de regressão linear múltipla. Apesar da boa consistência interna ($q^2=0,84$), tais modelos apresentaram baixo poder preditivo. A fim de produzir modelos de QSAR mais robustos, 28 descritores presentes nos 33 melhores modelos foram agrupados, autoescalados e utilizados para a geração dos modelos de Regressão de Mínimos Quadrados Parciais (PLS), como disponível no programa PIROUETE 4.0. A análise do melhor modelo obtido (Figura 2A) sugere que a polaridade

das moléculas tem papel fundamental para a atividade biológica. A fim de investigar em qual parte da molécula essa propriedade é mais relevante, utilizou-se uma técnica QSAR baseada em fragmentos (holograma QSAR). Durante o desenvolvimento dos modelos de HQSAR, o efeito de distinção de fragmento, comprimento holograma e tamanho do holograma foram avaliados. O melhor modelo (Figura 2B) apresenta bom ajuste e consistência interna além de bom poder preditivo ($r^2_{pred}=0,89$).

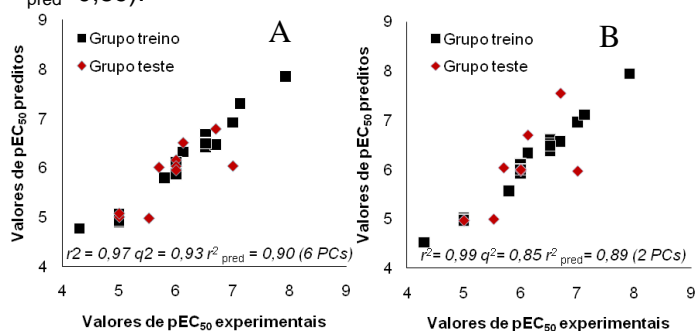


Figura 2: Valores preditos e experimentais de pEC₅₀ de acordo com os modelos de QSAR 2D baseado em descritores (A) e fragmentos (B).

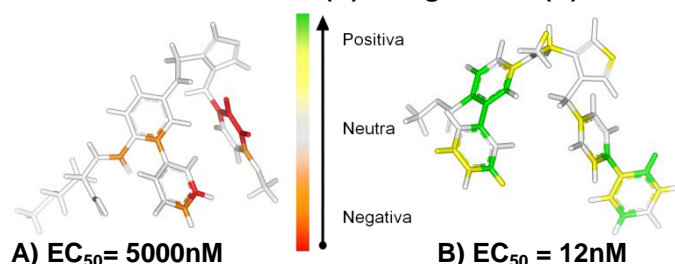


Figura 3: Mapas de contribuição para o derivado imidazólico com baixa (A) e alta potência (B).

Conclusões

A interpretação conjunta dos descritores topológicos e dos mapas de contribuição (Figura 3) indica onde a hidrofobicidade aumentada contribui para a potência dessa classe de moléculas.

Agradecimentos

FAPESB e CNPq

¹Moncayo A, Silveira AC. Mem Inst Oswaldo Cruz, 104:17-30, 2009.

²Bucker FS. Adv Exp Med Biol 625, 61-80, 2008.

³Bucker et al. Proc Natl Acad Sci USA 100, 15149-15153, 2003.